

RENALE DENERVIERUNG MIT EINEM STANDARD-RADIOFREQUENZ-
ABLATIONS-KATHETER BEI THERAPIERESISTENTER ARTERIELLER
HYPERTONIE: LANGZEITDATEN ZUM KLINISCHEN VERLAUF

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

Von Christina Schweizer
Geboren am 20.12.1989 in Stuttgart

Gutachter

1. PD Dr. Dirk Prochnau, Weimar
2. PD Dr. Martin Busch, Jena
3. Prof. Dr. Christian Jung, Düsseldorf

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.05.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
Zusammenfassung	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie	2
1.2 Therapieresistente arterielle Hypertonie.....	4
1.3 Sekundäre Hypertonie.....	6
1.4 Praktisches Vorgehen bei therapieresistenter Hypertonie.....	11
1.5 Aktueller wissenschaftlicher Stand der renalen Denervierung.....	14
1.6 Histologische Veränderung bei renaler Denervierung mit einem Standard- RF-Ablationskatheter.....	16
1.7 Ziele der Arbeit	18
2. Methoden	19
2.1 Patienten	19
2.2 Studiendurchführung	19
2.3 Durchführung der renalen Denervierung	20
2.4 Statistik.....	20
3. Ergebnisse	22
3.1 Patientencharakteristika	22
3.2 Effekt der renalen Denervierung auf den 24h-Blutdruck.....	24
3.3 Effekt der renalen Denervierung auf den Praxisblutdruck	25
3.4 Vergleich 24h-Blutdruck und Praxisblutdruck	26
3.5 Effekt der renalen Denervierung auf die Herzfrequenz	27
3.6 Effekt der renalen Denervierung auf die Nierenfunktion.....	27
3.7 Klinischer Verlauf in Bezug auf Komplikationen nach renaler Denervierung	30
3.8 Prädiktoren einer erfolgreichen renalen Denervierung	31
4. Diskussion	33
4.1 Diskussion der Ergebnisse	33
4.2 Limitation der Untersuchung.....	38
5. Schlussfolgerung.....	40
6. Literaturverzeichnis	V
7. Anhang.....	XIII

Abkürzungsverzeichnis

ABP	ambulanter 24h-Blutdruck
ACE-I	Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (angiotensin-converting-enzyme-inhibitor)
ACT	aktivierte (Blut-) Gerinnungszeit (activated clotting time)
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
A.	Arteria
CKD	chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
CPAP	continuous positive airway pressure
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hf	Herzfrequenz
HTN	Hypertonie
KDIGO	Kidney disease improving global outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
NAS	Nierenarterienstenose
NFL	Neurofilament
Nn.	Nervi
OBP	Praxisblutdruck (office blood pressure)
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PTA	perkutane transluminale Angiografie
RDN	Renale Denervierung
RF	Radiofrequenz
TIA	transitorische ischämische Attacke
TRH	therapieresistente Hypertonie

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Langzeitverlauf nach renaler Denervierung (RDN) mit einem Standard-Radiofrequenz (RF)-Ablationskatheter bei Patienten mit therapieresistentem Hypertonus untersucht.

Hintergrund und Ziele

Nicht randomisierte Studien konnten zeigen, dass die RDN mit einem Standard-RF-Ablationskatheter zu einer signifikanten Reduktion des 24h-Blutdrucks (ABP) führt. Die Auswertung zusätzlicher Parameter sollen den Effekt einer RDN mit einem Standard-RF-Ablationskatheter im klinischen Alltag weiter evaluieren: Hierzu wurden der Praxisblutdruck und dessen Vergleich mit dem ABP, die Herzfrequenz, die Nierenfunktion und Komplikationen im klinischen Langzeitverlauf untersucht. Zusätzlich wurden Prädiktoren zur Auswahl von Patienten, die für die RDN geeignet sind, analysiert.

Methoden und Ergebnisse

Bei 75 Patienten (mittleres Alter 63 ± 12 Jahre, 43 männlich) mit therapieresistenter Hypertonie wurde eine RDN unter Verwendung eines Standard-RF-Ablationskatheters (Marinr®; Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) durchgeführt. Die Parameter wurden zu den Zeitpunkten 0/1/3/6/12 und 24 Monate erhoben. Die Abnahme des ABP betrug zu den Zeitpunkten 1/3/6/12/24 Monate systolisch -14/-15/-15/-12/-14 mmHg ($p < 0,001$; $n = 57/55/59/53/32$) und diastolisch -9/-7/-8/-5/-4 mmHg ($p < 0,001$). Eine signifikante Reduktion des systolischen Praxisblutdrucks um -12 mmHg ($p < 0,002$; $n = 29$) konnte erst nach 24 Monaten erzielt werden. Eine signifikante Änderung der mittleren Herzfrequenz trat nicht auf. Die Nierenfunktion - bemessen anhand von Kreatinin, GFR und Proteinurie - war über den gesamten Untersuchungszeitraum stabil. Drei Patienten (4%) entwickelten im Verlauf eine Nierenarterienstenose. Diese wurde bei allen Patienten komplikationslos mit einem Stent versorgt. Der systolische ABP zum Ausgangszeitpunkt ($p < 0,001$) und eine Therapie mit zentral wirksamen Antihypertensiva ($p < 0,05$) waren Prädiktoren für eine signifikante Blutdrucksenkung nach RDN.

Schlussfolgerung

Die RDN mittels Standard-RF-Ablationskatheter ist ein wirksames Verfahren zur Reduktion des ABP im Langzeitverlauf. Die erhobenen Praxisblutdruckwerte korrelierten nicht mit dem ABP und scheinen zur Evaluierung des Therapieeffektes der RDN nicht ausreichend geeignet. Die Anzahl der Nierenarterienstenosen im Verlauf waren im untersuchten Patientenkollektiv höher als in der Literatur beschrieben. Positive Prädiktoren einer signifikanten Blutdrucksenkung sind die Höhe des systolischen 24h-Blutdrucks vor RDN und die Einnahme zentral wirksamer Antihypertensiva

1. Einleitung

Die arterielle Hypertonie ist häufig symptomlos, doch die gesundheitlichen Spätfolgen sind beträchtlich. Das macht die Hypertonie (HTN) nach wie vor zu einem weltweit bedeutenden Gesundheitsproblem. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 30-45% (Mancia et al. 2013).

Sie stellt einen wesentlichen Faktor für die Entwicklung von Endorganschäden dar, die in erster Linie lebenswichtige Organe wie das Herz, das Gehirn und die Nieren betreffen können. Durch strukturelle, kardiale Veränderungen kommt es im Rahmen der hypertensiven Herzerkrankung im schlimmsten Fall zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz und zum Myokardinfarkt. Zudem können Gefäßveränderungen wie die endotheliale Dysfunktion und das vaskuläre Remodeling zur Plaqueformation und damit zur Ausbildung von Stenosen oder Aneurysmen führen. Hierbei kann auch das zerebrovaskuläre System betroffen sein und es kommt beispielsweise zu einem Schlaganfall oder zu einer vaskulären Demenz. Durch eine hypertensive Nephropathie kann es zur Entwicklung einer chronisch renalen Insuffizienz kommen, die im Endstadium bis zum Nierenversagen führt (Schmieder 2010). Eine kürzlich im Lancet veröffentlichte Metaanalyse aus 123 Studien hat gezeigt, dass jede systolische Blutdruckreduktion um 10 mmHg zu einer statistisch signifikanten Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse (KHK, Schlaganfall, Herzinsuffizienz etc.), bis hin zur Reduktion der Gesamtmortalität um 13% führt (Ettehad et al. 2016). Somit sollte eine suffiziente Blutdruckeinstellung eines der Hauptziele in der Sekundär- und Tertiärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sein.

Eine große Herausforderung stellt die therapieresistente Hypertonie dar. Sie liegt vor, wenn die Zielblutdruckwerte trotz adäquater Therapie nicht erreicht werden. Hierunter versteht man eine antihypertensive Dreifachkombination inklusive eines Diuretikums über mindestens 3 Wochen. Die große Zahl der Betroffenen - wie weiter unten genauer erläutert - sowie die weitreichenden Folgen machen es dringend notwendig, alternative Therapieoptionen zu erforschen. Die RDN ist eines dieser Konzepte. Mittels minimalinvasiver Katheterintervention erfolgt die Ablation sympathischer Nervenfasern um die A. renalis. Das Verfahren hat zum Ziel, die sympathische Hyperaktivität im Rahmen der therapierefraktären Hypertonie zu unterbinden. Die ersten Studienergebnisse ergaben eine statistisch signifikante, lang anhaltende Blutdrucksenkung und eine niedrige Komplikationsrate. Beispielsweise konnten jeweils 6 Monate nach dem Eingriff eine

Blutdruckreduktion um -32/-14 mmHg in der HTN-1-Studie und um -33/-14 mmHg in der HTN-2-Studie erzielt werden (Esler et al. 2014, Krum et al. 2014).

Nach diesen ersten, großen Erfolgen konnte in der HTN-3-Studie (bis zu diesem Zeitpunkt die einzig verblindete, kontrolliert randomisierte RDN-Studie) keine signifikante Blutdrucksenkung der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden (Bhatt et al. 2014). Die Gründe für die negativen Ergebnisse wurden in der Fachwelt intensiv diskutiert sowie Kritik an der Durchführung der Studie geäußert. Kritikpunkte an der HTN-3-Studie waren: Die Anwender der Methode waren zum Teil unerfahren, infolgedessen können keine Aussagen über den technischen Standard der Eingriffe getroffen werden (die effektive Destruktion der Nerven oder das Ausmaß des Wandkontakts mit dem Katheter ist nicht nachprüfbar). Einige Interventionalisten führten weniger als drei RDNs im Voraus durch. Des Weiteren könnte eine fehlende Stabilität der Medikation das Ergebnis zu Gunsten der Kontrollgruppe verzerrt haben. Der Kritikpunkt entstand dadurch, dass bei einigen Patienten noch 2 Wochen vor der Randomisierung Änderungen in der bestehenden Medikation vorgenommen wurden (notwendig sind mindestens 8 Wochen bis zur Entfaltung des Maximaleffekts). Weiterhin bestand die Studie zu ungefähr einem Viertel aus Afro-Amerikanern, wobei unterschiedliche Pathophysiologien verschiedener ethnischer Gruppen bekannt sind. Beispielsweise geht die Hypertonie in dieser Bevölkerungsgruppe mit einem niedrigeren Reninspiegel einher. Dies führt dazu, dass das Ansprechen auf ACE-Inhibitoren und Betablocker schlechter ist, während Diuretika und Vasodilatoren effektiver wirken. Der Einsatz von Vasodilatoren sind ein Prädiktor für das Nicht-Ansprechen der RDN. So zeigte sich ein besseres Ansprechen dieser Subgruppe nach einer Scheinprozedur im Vergleich zur RDN (Luscher und Mahfoud 2014, Rifkin et al. 2014). Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen notwendig, um den genauen Stellenwert dieser Methode zu evaluieren. Die bestehenden Behandlungstechniken, die Rekrutierung des Patientenkollektivs und eine Standardisierung der Rahmenbedingungen sollten im Rahmen klinischer Untersuchungen weiter erforscht werden.

1.1 Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist definiert als Praxisblutdruck ≥ 140 mmHg systolisch und/oder ≥ 90 mmHg diastolisch. Die Klassifikation kann beispielsweise anhand der einzelnen Blutdruckbereiche erfolgen [Tabelle 1].

Tabelle 1: Klassifikation der Hypertonie (Mancia et al. 2013)

Kategorie	Systolisch [mmHg]		Diastolisch [mmHg]
Optimal	<120	und	<80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hochnormal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isoliert systolische Hypertonie	≥140	und	< 90

Die aktuell noch gültigen Leitlinien (ESC 2013) empfehlen eine Senkung des Blutdrucks <140/90 mmHg.

Für besondere Personengruppen gelten hierbei folgende Zielwerte: Diabetiker sollen auf einen systolischen Wert <140 mmHg und einen diastolischen Blutdruck zwischen 80-85 mmHg eingestellt werden. Bei einer bestehenden Nephropathie und Proteinurie (>300mg/d) sollte der systolische Zielblutdruck <130 mmHg sein (Mancia und Fagard 2013). Allerdings ist zu erwähnen, dass die Definition des Zielblutdrucks bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD) in internationalen Guidelines unterschiedlich gehandhabt wird (Rossignol et al. 2015). Ebenso stellt die Einstellung älterer Hypertoniker (>80 Jahre in gutem geistigen/körperlichen Allgemeinzustand) eine Besonderheit dar: Systolische Blutdruckwerte zwischen 140-150 mmHg sind in diesem Fall empfohlen (Mancia und Fagard 2013).

Die Praxisblutdruckmessung ist eine typische Methode zum Screening der arteriellen Hypertonie. Empfohlen wird die Blutdruckmessung als Mittelwert von zwei konsekutiven Messungen nach einer Ruhephase des Patienten.

Möglicherweise ist diese Methode für die Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen weniger gut geeignet, da der Praxisblutdruck (OBP) häufig dem Phänomen des „Weißkittelhochdrucks“ unterliegt. Hierbei handelt es sich um eine isolierte Erhöhung des Blutdrucks in der Praxis, bei ansonsten normalen Blutdruckwerten. Auch die „maskierte Hypertonie“ hinterlässt ein falsches Bild bei der Beurteilung des Blutdrucks anhand der OBP-Werte. Betroffene Patienten weisen ambulant zu hohe Blutdruckwerte auf, während sie im Praxisumfeld unauffällige Werte zeigen. Der normalerweise zu hohe Blutdruck dieser Patienten wird bei alleiniger Betrachtung des Praxisblutdrucks leicht übersehen. Während die Praxishypertonie situationsbedingt ist, gilt die maskierte Hypertonie eher als stressinduziert. Sie tritt daher hauptsächlich bei jungen, gesunden und

berufstätigen Erwachsenen mit normalem Body Mass Index (BMI) auf. Bei Betrachtung eines solchen, jungen Patientenkollektivs haben 5,3% einen „Weißkitelhochdruck“ und 15,7% eine maskierte Hypertonie (Schwartz et al. 2016).

In einer Studie von Williams et al. konnte eine fehlerhafte Klassifikation der Hypertonie bei über 40% der Hypertoniker aufgrund routinemäßig durchgeführten Praxisblutdruckmessungen nachgewiesen werden. 36,7% der Patienten hatten eine Praxishypertonie und 3,9% eine maskierte Hypertonie (Banegas et al. 2017). Bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie ist deshalb die Durchführung einer ABP-Messung sinnvoll, die objektive Blutdruckwerte im häuslichen/alltäglichen Umfeld des Patienten misst. Darüber hinaus ist die Betrachtung und die Klassifikation der Hypertonie anhand der an das jeweilige Setting angepassten Blutdruckbereiche sinnvoll [Tabelle 2].

Tabelle 2: Praxis- und praxisunabhängige Blutdruckbereiche (Mancia et al. 2013)

Kategorie	Systolischer Blutdruck [mmHg]		Diastolischer Blutdruck [mmHg]
Praxisblutdruck	≥ 140	und/oder	≥ 90
Langzeitblutdruck			
Tagsüber (wach)	≥ 135	und/oder	≥ 85
Nächtlich (schlafend)	≥ 120	und/oder	≥ 70
24 Stunden	≥ 130	und/oder	≥ 80
Häuslicher Blutdruck	≥ 135		≥ 85

1.2 Therapieresistente arterielle Hypertonie

Die therapieresistente Hypertonie (TRH) ist definiert als Blutdruckwert oberhalb des Zielwertes (140/90 mmHg), trotz der Einnahme von mindestens drei antihypertensiv wirksamen Medikamenten. Die Medikamentenauswahl sollte unterschiedliche Substanzklassen in optimaler, respektive maximal tolerierter Dosierung umfassen. Zudem sollte ein Diuretikum enthalten sein.

Die tatsächliche Prävalenz der TRH ist bisher unbekannt (Calhoun et al. 2008, Kaplan 2005). 5-50% aller Hypertoniker gelten laut Literaturangaben als therapieresistent. Die große Variation der Angabe wird mit dem betrachteten Patientenkollektiv im jeweiligen Setting begründet (z.B.: Allgemeinarztpraxis, nephrologische Praxis) (Kaplan 2005). Neuere Studien gehen von einem weit geringeren Anteil aus, der sich auf höchstens 10% beläuft (Williams et al. 2015). Es gibt viele Gründe, warum eine eindeutige Prävalenzangabe schwierig sein kann. Hauptsächlich hängt es damit zusammen, dass die Diagnostik sehr komplex und aufwändig ist. Dennoch ist es wichtig, sich damit auseinanderzusetzen und

aufmerksam auf das Therapieansprechen zu achten. Nur so können Patienten identifiziert werden, die ein hohes Risiko für die reversiblen Ursachen der Hypertension haben und/oder von spezieller Diagnostik und therapeutischen Überlegungen profitieren könnten.

Ätiologisch kommen für die therapieresistente Hypertonie viele Faktoren in Betracht. Die Pseudoresistenz ist hierbei ein wichtiger Punkt. Ein häufiges Problem der Pseudoresistenz ist die schlechte Patientencompliance und nicht die eventuell vermutete Ineffektivität der Medikamente. Die Non-Compliance der antihypertensiven Therapie basiert häufig auf komplizierten Einnahmeschemata. Ein Grund hierfür ist, dass lang wirkende Medikamente oder Kombinationspräparate wegen vermuteten Nebenwirkungen häufig nicht eingesetzt werden. Dies macht die Behandlung schwierig und ist für den behandelnden Arzt und den Patienten häufig enttäuschend.

Darüber hinaus können Faktoren, die die Messtechnik verfälschen, (beispielhaft erwähnt seien diesbezüglich eine unpassende Manschettengröße, orthostatische Einflüsse oder die Mönckeberg-Sklerose) dazu beitragen, dass die Blutdruckeinstellung die gewünschten Zielwerte nicht erreicht.

Auch der „Weißkitteleffekt“ kann, wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, zu einer Pseudoresistenz beitragen.

Ein ungesunder Lebensstil kann zur Aufrechterhaltung oder Entstehung einer Therapieresistenz beitragen. Insbesondere die Adipositas ist eine wichtige Ursache der Hypertonie, die zahlreiche und zum Teil noch unverstandene Einflüsse auf den Organismus hat. Direkte Folgen daraus sind eine erhöhte, renale Natriumreabsorption, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, sowie eine gesteigerte Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Hall 2003).

Eine vermehrte Kochsalzaufnahme ist ein weiterer Einflussfaktor, der durch eine Erhöhung des intravaskulären Volumens und der Interaktion mit antihypertensiven Medikamenten zur Entwicklung einer TRH beiträgt (Pimenta et al. 2009). Ebenfalls kann ein hoher Alkoholkonsum zu einem gesteigerten Hypertonierisiko und einer Therapieresistenz führen (Calhoun et al. 2008).

Eine erhebliche Anzahl von Medikamenten, wie zum Beispiel nichtsteroidale Antiphlogistika, können auch dafür verantwortlich sein, dass sich die Blutdruckeinstellung als therapierefraktär darstellt (Chobanian et al. 2003). Als Letztes kommt

eine sekundäre Hypertonie als häufige Ursache für eine therapieresistente Hypertonie in Betracht.

1.3 Sekundäre Hypertonie

Bei 10-15% der Patienten mit einer arteriellen Hypertonie handelt es sich um eine sekundäre Hypertonieform (Moneva und Gomez-Sanchez 2002). Diese entsteht im Gegensatz zur primären (essentiellen) Hypertonie, als Folge einer anderen Grunderkrankung. Ist die ursächliche Erkrankung therapierbar, ist die Hypertonie potentiell heilbar.

Der folgende Abschnitt geht auf die wichtigsten Ursachen einer sekundären Hypertonie ein.

Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom tritt bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie sehr häufig auf. Bei entsprechendem Verdacht sollte deshalb eine spezifische Anamnese auf das Vorliegen von Tagesmüdigkeit und unfreiwilligem Einschlafen durchgeführt werden. Weitere verdächtige Hinweise sind ein Gefühl des „Gerädertseins“ am Morgen, Schnarchen, fremdanamnestische Atemstillstände in der Nacht, Gewichtszunahme und beeinträchtigte Leistungsfähigkeit. Es können auch nächtliches Aufschrecken bzw. häufiges Erwachen, nächtliche Palpitationen, Nachtschweiß und Nykturie, morgendliche Kopfschmerzen, Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, Persönlichkeitsveränderungen, Impotenz und depressive Störungen auftreten. Sehr hilfreich zur Dokumentation und Objektivierung ist dabei beispielsweise der Berliner Fragebogen.

Sollte anamnestisch der Verdacht auf das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe bestehen, erfolgt - neben einer klinischen Untersuchung und weiteren Funktionstests (EKG, Puls- und Blutdruckmessung, Röntgen-Thorax etc.), sowie HNO-ärztlicher und kieferchirurgischer Abklärung - eine weitere Eruierung mittels apparativer Diagnostik im Schlaflabor.

Als Goldstandard in der Diagnostik des OSAS gilt die Polysomnographie. Hierbei handelt es sich um ein umfassendes System (u.a. bestehend aus Elektroenzephalogramm, Elektrookulogramm, Elektromyogramm, Aufzeichnungssystemen von Körperlage, Atmung- und Herzkreislauf und synchronisierter Videoaufzeichnung) zur Bewertung von Schlaf und dessen Störungen, sowie Erkrankungen. Sie ist ein wichtiges Instrument im Rahmen der Ausschlussdiagnostik, bei

differentialdiagnostischen Überlegungen und ist insbesondere für Patienten mit relevanten Komorbiditäten geeignet. Bei der Polygraphie handelt es sich um ein portables System aus meist vier bis sechs Kanälen. Ein EEG wird hierbei nicht aufgezeichnet. Daher sollte sie nur unter bestimmten Bedingungen (Ausschluss relevanter Erkrankungen, Vorselektion der Patienten mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit etc.) zur Diagnostik herangezogen werden. Einen großen Stellenwert hat die Polygraphie bei Verlaufs- und Therapiekontrollen (Mayer et al. 2016). Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Folgeerkrankungen wie arterieller Hypertonie, kardiovaskulären Erkrankungen und Schlaganfällen (Young et al. 2002). Die Einteilung des Schweregrades eines OSAS erfolgt anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), der die Anzahl der Apnoe- und Hypopnoephasen pro Stunde Schlafzeit betrachtet. Insbesondere die Kombination aus einer moderaten bis schweren, obstruktiven Schlafapnoe ($\text{AHI} \geq 15$) und einer Hypertonie erhöht die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen (Wang et al. 2016).

Das OSAS ist bis zu 50% unter Hypertonikern verbreitet und kann in einzelnen Fällen eine resistente Hypertonie als erstes Symptom aufweisen (Konecny et al. 2014). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit, ein OSAS im Rahmen einer therapieresistenten Hypertonie abzuklären. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom führt vermehrt zu Schwierigkeiten in der Einstellung des Zielblutdrucks. Zusätzlich ist es häufig mit Adipositas vergesellschaftet, was als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie gilt. In einer Querschnittsstudie mit 41 therapieresistenten Hypertonikern von Logan et al. wurden 83% mit bisher unbekannter Schlafapnoe diagnostiziert (Logan et al. 2001).

Therapeutische Möglichkeiten bieten die CPAP-Therapie und Maßnahmen zur Lebensstiländerung. Diese Therapiestrategien sind allerdings häufig aufgrund einer niedrigen Compliance erschwert, was wiederum neue Therapien wie die RDN in den Vordergrund rückt (Jaen-Aguila et al. 2015).

Chronische Nierenerkrankungen

Chronische Nierenerkrankungen zählen zu der häufigsten Komorbidität bezogen auf die sekundären Ursachen einer therapieresistenten Hypertonie (Rossignol et al. 2015). Die chronische Nierenerkrankung kann sowohl Ursache, als auch Komplikation eines schlecht eingestellten Blutdrucks sein.

Bei der CKD handelt es sich um eine allgemeine Bezeichnung, die vielfältige Störungen beinhaltet. Die Struktur und/oder die Funktion der Niere ist hierbei über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten beeinträchtigt (Levin und Stevens 2014). Zu den verbreitetsten Nierenparenchym-Erkrankungen, die mit einer Hypertonie assoziiert sind, zählen die chronische Glomerulonephritis, die polyzystische Nierenerkrankung und die hypertensive Nephrosklerose (Chobanian et al. 2003). Ein großes Problem stellt hierbei die intravaskuläre Volumenzunahme aufgrund der ansteigenden Wasser- und Natriumretention im Rahmen der Niereninsuffizienz dar (Calhoun et al. 2008).

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Nierenerkrankung erfolgt - neben der Anamnese - eine Basisdiagnostik mit der Bestimmung des Kreatinins, der Kreatinin-Clearance, dem Urinstatus und dem Protein im 24h-Urin. Eine Prognoseabschätzung nach KDIGO 2012 erfolgt anhand der Einteilung in eine Kombination aus glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Albumin-Kategorie (Levin und Stevens 2014).

Nierenarterienstenose (NAS)

Die Nierenarterienstenose stellt einen der Hauptgründe für eine sekundäre Hypertonie dar (Herrmann et al. 2015). Sie entsteht auf der Grundlage einer fibromuskulären Dysplasie (<10%) oder durch atherosklerotische Veränderungen (90%) (Jennings et al. 2014, Haller 2002).

Folgende klinische Hinweise legen den Verdacht auf eine NAS nahe: Eine Hypertension vor dem 30. Lebensjahr ohne positive Familienanamnese, eine plötzlich einsetzende Hypertonie nach dem 55. Lebensjahr, abdominelle Strömungsgeräusche, therapieresistente Hypertonie, rezidivierende Lungenödeme, Nierenversagen unbekannter Ätiologie (insbesondere bei normalem Urinsediment), Arteriosklerose bei starken Rauchern oder ein akutes Nierenversagen ausgelöst durch Angiotensin-Rezeptorblocker bzw. Angiotensin-Konversionsenzym-Inhibitoren (ACE-I) (Chobanian et al. 2003).

Der zugrundeliegende Pathomechanismus, der zur Hypertonie führt, ist die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch die Stenose (Dubel und Murphy 2008). Bei Verdacht auf eine NAS sind eine Farbduplexsonographie oder andere bildgebende Verfahren unter Berücksichtigung der Nierenfunktion bei Kontrastmittteleinsatz durchzuführen. Die Therapie der Stenose wird in der aktuellen Studienlage kontrovers diskutiert, da in randomisierten Studien kein

Vorteil einer Revaskularisation durch eine perkutane transluminale Angiografie (PTA) der Nierenarterienstenose nachgewiesen werden konnte.

Die multizentrische, randomisierte CORAL-Studie untersuchte, ob die Revaskularisation der NAS mittels Stent, einen Einfluss auf den natürlichen Krankheitsverlauf von Patienten mit atherosklerotischer NAS in Kombination mit Hypertonie oder Niereninsuffizienz hat. Es ergaben sich keine Änderungen der Nierenfunktion. Im Nachbeobachtungszeitraum sank der systolische Blutdruck in der Stentgruppe um -2,3 mmHg. Beim Vergleich einer allein medikamentösen Therapie mit einer Stentimplantation zusätzlich zur medikamentösen Therapie, ergab sich kein signifikanter Unterschied (Stent: 35,1%; Medikament: 35,8%) bezüglich des primären Endpunktes (Tod aufgrund von kardiovaskulären oder renalen Ereignissen, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bzw. fortschreitender Niereninsuffizienz oder permanente Nierenersatztherapie). Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied im Rahmen der Gesamtmortalität festgestellt werden (Cooper et al. 2014).

Aktuell wird die Nierenarterien-PTA bei stabiler Nierenfunktion in den vorherigen 6-12 Monaten und einer medikamentös kontrollierten Hypertonie deshalb nicht empfohlen. Im Gegensatz dazu weisen Studienergebnisse daraufhin, dass bei der fibromuskulären Dysplasie eine Revaskularisation erfolgversprechend sein kann (Mancia et al. 2013).

Primärer Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

Die Prävalenz des Conn-Syndroms wird in der wissenschaftlichen Literatur sehr unterschiedlich angegeben und ist nach aktueller Studienlage wesentlich höher als bisher angenommen. Die Angaben hängen von verschiedenen Faktoren und Betrachtungsweisen ab: eine Prävalenz von unter 2% wurde beispielsweise angegeben, noch bevor man feststellte, dass die Hypokaliämie kein obligater Bestandteil des Syndroms darstellt („klassische“ Trias: Hypertonie, Hypokaliämie, metabolische Alkalose). Zudem spielen weitere Diagnosekriterien und das betrachtete Patientenkollektiv (z.B.: Ausprägung der Hypertonie) eine Rolle.

Ursächlich für den primären Hyperaldosteronismus sind in der Mehrzahl der Fälle die bilaterale Hyperplasie in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde oder dort lokalisierte, Aldosteron-produzierende Adenome. Seltener ist das Krankheitsbild auf einen familiären Hyperaldosteronismus zurückzuführen (Xanthakis und Vasan 2013).

Zum Screening im Rahmen der sekundären Hypertonie eignet sich die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten im Blut. Ergibt sich ein erhöhter Quotient, sind weiterführende Untersuchungen mittels Bestätigungsteste (Kochsalzbelastungstest, Fludrocortison-Hemmtest) durchzuführen. Zur Bestimmung des jeweiligen Subtyps, nach dem sich letztlich die Therapie richtet, werden bildgebende Verfahren, Mutationsanalysen und in seltenen Fällen Nebennierenvenenkatheter zur Renin- und Aldosteronbestimmung eingesetzt (Aronova et al. 2014).

Phäochromozytom

Das Phäochromozytom ist eine seltene Ursache der sekundären Hypertonie. Ungefähr 95% der Patienten mit einem Phäochromozytom sind von paroxysmal hypertensiven Entgleisungen mit Symptomen wie Kopfschmerzen, Palpitationen und Schwitzen betroffen. In 50% der Fälle ist die Hypertonie sogar anhaltend (Manger und Gifford 2002).

Der Katecholamin-produzierende, neuroendokrine Tumor ist primär im Nebennierenmark lokalisiert, kommt aber auch mit ca. 15% an extraadrenalen Manifestationsorten vor (Whalen et al. 1992). Diagnostiziert wird der Tumor über die Messung von Metanephrinen und Katecholaminen in Urin und Plasma (Reisch et al. 2006).

Die Therapie besteht aus der chirurgischen Entfernung des Phäochromozytoms. Um potentielle Risiken wie Blutdruckkrisen, Herzrhythmusstörungen, einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall zu minimieren, muss eine Manipulation des Tumors mit daraus folgender Katecholaminausschüttung verhindert, sowie eine suffiziente Blockade der alpha-Rezeptoren angestrebt werden (Challis et al. 2017).

Cushing-Syndrom

Die Prävalenz des Cushing-Syndroms von 0,2-2% zeigt, dass es zu den selteneren Ursachen der sekundären Hypertonie zählt. Dennoch ist die Hypertonie ein zentraler Bestandteil des Krankheitsbildes (Lila et al. 2011).

Das Cushing-Syndrom geht mit einem klinisch auffälligen Erscheinungsbild und Symptomen einher, welche aufgrund eines exogenen oder endogenen Hyperkortisolismus bestehen (Cieszynski et al. 2016).

Auffallend sind u.a. die Stammfettsucht, das Vollmondgesicht und der Stiernacken. Die Betroffenen haben ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf

dem Boden eines metabolischen Syndroms (Insulinresistenz, Dyslipidämie, Adipositas und Hypertonie) (Arnaldi et al. 2004).

Zum Screening eignet sich die Bestimmung des mitternächtlichen Kortisolspiegels im Serum oder Speichel, ebenso wie des freien Kortisols im 24-Stunden Urin. Darüber hinaus kann ein Dexamethason-Hemmtest durchgeführt werden (Lila et al. 2011). Die chirurgische Entfernung der ursächlichen Läsion ist das primäre Therapievorgehen. Zudem können weitere individuelle Therapieoptionen sinnvoll sein (Nieman et al. 2015).

1.4 Praktisches Vorgehen bei therapieresistenter Hypertonie

Zusammenfassende Diagnostik

Liegt der klinisch begründete Verdacht auf eine therapieresistente Hypertonie vor, sollten gezielte diagnostische und therapeutische Maßnahmen ergriffen werden.

Die ausführliche Anamnese ist der erste wichtige Schritt, der Hinweise bezüglich einer Pseudoresistenz und potentiell reversiblen, sekundären Ursachen geben kann. Wichtige Bestandteile einer umfassenden Anamnese sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Eigen- und Familienanamnese (Mancia et al. 2013)

Anamneseschema	
1.	Dauer und Höhe vorangegangener erhöhter Blutdruckwerte incl. der Blutdruckwerte im häuslichen Umfeld
2.	Sekundäre Hypertonie
a)	Familienanamnese für chronische Nierenerkrankungen (z.B.: polyzystische Nieren)
b)	Anamnese von Nierenerkrankungen, Harnwegsinfekten, Hämaturie, Analgetikaabusus (parenchymatöse Nierenerkrankungen)
c)	Drogen- bzw. Medikamenteneinnahme, z.B.: orale Kontrazeptiva, Lakritz, Carbenoxolon, vasokonstriktive Nasentropfen, Kokain, Amphetamine, Gluko- und Mineralkortikoide, nicht-steroidale Antiphlogistika, Erythropoetin, Ciclosporin.
d)	Wiederkehrende Beschwerden wie Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, Angstzustände und Palpitationen (Phäochromozytom)
e)	Muskelschwäche und Tetanien (Hyperaldosteronismus)
f)	Symptome hinweisend auf eine Schilddrüsenerkrankung
3.	Risikofaktoren
a)	Familien- und Eigenanamnese für arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen
b)	Familien- und Eigenanamnese für Hyperlipoproteinämie
c)	Familien- und Eigenanamnese für Diabetes mellitus (Vormedikation, Glukosekonzentrationen und Polyurie)
d)	Raucheranamnese
e)	Ernährungsgewohnheiten
f)	Kürzliche Gewichtsveränderungen, Übergewicht
g)	Körperliche Betätigung
h)	Schnarchen, Schlafapnoe (gegebenenfalls Informationen vom Lebenspartner)
i)	Niedriges Geburtsgewicht
4.	Anamnese und Symptome für kardiovaskuläre Vorerkrankungen
a)	Zentrales Nervensystem und Augen: Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, transitorische ischämische Attacke (TIA), motorische oder sensorische Störungen, Schlaganfall, Carotis- Revaskularisation
b)	Herz: Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Knöchelödeme, Myokardinfarkt, Revaskularisation, Synkopen, Palpitationen, Arrhythmien, insbesondere Anamnese für Vorhofflimmern
c)	Nieren: Durst, Polyurie, Nykturie, Hämaturie
d)	Periphere Gefäße: kalte Extremitäten, intermittierende Claudicatio, schmerzfreie Gehstrecke, periphere Revaskularisation
e)	Schnarchen, chronische Lungenerkrankung, bekannte Schlafapnoe
f)	Kognitive Dysfunktion
5.	Hochdruckbehandlung
a)	Bestehende antihypertensive Medikation
b)	Frühere antihypertensive Medikation
c)	Hinweise für Adhärenz oder fehlende Adhärenz bei Medikamenteneinnahme
d)	Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen von Medikamenten

Die Ergänzung der Praxisblutdruckmessung um eine ambulante beziehungsweise häusliche Selbstmessung ist wichtig, um einen „Weißkittelhochdruck“ auszuschließen. Die körperliche Untersuchung sollte bei allen Patienten mit Hypertonie umfassend sein. Bei Therapieresistenz sind insbesondere auf Zeichen eines Cushing-Syndroms, Hautzeichen der Neurofibromatose (Phäochromozytom), Palpation vergrößerter Nieren (polyzystische Nierenerkrankung) und Auskultation von Strömungsgeräuschen (kardial/thorakal: Aortenisthmusstenose,

abdominell: renovaskuläre Hypertonie) zu achten. Des Weiteren ist der Gewichtsverlauf von Bedeutung (Mancia et al. 2013).

Die Laboruntersuchung sollte zunächst alle Basisparameter beinhalten. Zu den Routine-Laborparametern, die erhoben werden sollten, gehören Hämoglobin und/oder Hämatokrit, Blutzucker, Cholesterin und Triglyceride, Kalium, Natrium, Harnsäure, Serumkreatinin mit GFR-Bestimmung und Schilddrüsenwerte (TSH, fT3, fT4). Zudem sollte eine Urinanalyse erfolgen. Bei weiterer Indikation, aufgrund von Hinweisen aus der Anamnese und/oder der körperlichen Untersuchung, werden Spezialuntersuchungen ergänzt.

Therapie

Patienten, bei denen die therapieresistente Hypertonie gesichert ist, sollten eine suffiziente und weitreichende Therapie erhalten, um das ohnehin erhöhte kardiovaskuläre Risiko nicht zu verstärken. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da diese Patienten meist eine lange Krankenvorgeschichte mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, Schlafapnoe, Diabetes und chronischen Nierenerkrankungen haben. Faktoren eines ungesunden Lebensstils, die zur Therapieresistenz beitragen, sollten identifiziert und dem Patienten aufgezeigt werden. Zudem sollte der Medikamentenplan auf Substanzen geprüft werden, die den Blutdruck erhöhen oder mit Blutdruckmedikamenten interagieren. Nach Möglichkeit sollten interferierende Medikamente abgesetzt werden (Calhoun et al. 2008).

Die Behandlung besteht aus mehreren Bestandteilen: Neben der Steigerung der Compliance, z.B. durch Vereinfachung von Medikamentenplänen und Bemühungen eines guten Arzt-Patienten-Verhältnisses, sowie regelmäßigen Arztbesuchen, sollten Veränderung des Lebensstils vorgenommen werden. Der Fokus liegt hierbei auf diätischen Maßnahmen, Kochsalzrestriktion, Reduktion des Alkoholkonsums auf ein Minimum, sowie Sport und Gewichtsreduktion. Von entscheidender Bedeutung ist ein auf den Patienten abgestimmtes Medikamentenregime. Hierbei gilt das ABCD-Schema: ein ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonist („A“), ein Betablocker („B“), ein Calcium-Antagonist („C“) und Diuretika („D“) sollten Bestandteil der medikamentösen Therapie sein. Während britische Leitlinien (NICE/BHS) ein ACD-Schema empfehlen, wurde in europäischen Leitlinien kein klinisch relevanter Unterschied unter den Substanzklassen gezeigt (Kintscher et al. 2014).

Die aktuelle PATHWAY-2 Studie hat gezeigt, dass Spironolacton zusätzlich zu einer ACD-Kombination am effektivsten ist. Unter Therapie mit Spironolacton konnte der Blutdruck bei 60% der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie kontrolliert werden (Williams et al. 2015). Nicht empfohlen werden kann die Kombination mehrerer Medikamente, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken wie ACE-I und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) oder ARB und Renininhibitoren, da hierbei das Risiko eines Nierenversagens erhöht ist (Parving et al. 2012, Investigators et al. 2008). Das Medikamentenregime sollte auf Begleiterkrankungen, sowie absolute und relative Kontraindikationen abgestimmt werden.

Um das Dilemma der therapieresistenten Hypertonie lösen zu können, wurden in den letzten Jahren interventionelle Verfahren wie die RDN oder die Baroreflex-Stimulation wissenschaftlich untersucht und sehr frühzeitig in die klinische Routine übernommen (Scheffers et al. 2010). Der Nutzen dieses Therapieverfahrens ist aktuell noch nicht klar. Erste Untersuchungen wie die HTN-1 und HTN-2 Studie zeigten vielversprechende Ergebnisse. Allerdings konnte später die bisher einzige doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur RDN bei therapieresistenter HTN keinen zusätzlichen Nutzen der Methode zeigen (Bhatt et al. 2014), so dass dieses Verfahren aktuell wissenschaftlich weiter auf seine Wirksamkeit geprüft werden muss.

1.5 Aktueller wissenschaftlicher Stand der renalen Denervierung

Das interventionelle Verfahren der RDN ist aktuell weiterhin Gegenstand der Forschung: Die RDN kann nach aktuellem Stand der Wissenschaft eine Behandlungsalternative für Patienten mit echter Therapieresistenz und einem Praxisblutdruck ≥ 160 mmHg systolisch oder ≥ 110 mmHg diastolisch mit zusätzlich ambulant erhöhten Blutdruckwerten darstellen (Mancia et al. 2013). Einzelne Studien konnten eine effektive und langanhaltende Blutdrucksenkung in Verbindung mit einer niedrigen Komplikationsrate bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie zeigen (Esler et al. 2014, Krum et al. 2014). Zu den wichtigsten Arbeiten zählen die Studien HTN 1-3, DENERHTN, Prague -15, Global Symplicity Registry und die SPYRAL HTN-OFF MED.

Bei Symplicity HTN 1 handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie, die 88 Patienten 36 Monate nachuntersucht hat. Es konnte eine statistisch signifikante Senkung des Blutdrucks um -32/-14,4 mmHg gezeigt werden (Krum et al. 2014). Ähnlich erfolgreich waren die Ergebnisse der randomisierten Symplicity HTN-2-Studie. Der Interventionsgruppe wurde hier eine Kontrollgruppe gegenübergestellt. Die Kontrollgruppe erhielt nur eine medikamentöse Therapie. Bei 40 nachbeobachteten Studienteilnehmern ergab sich nach 36 Monaten eine durchschnittliche Blutdrucksenkung von -33 mmHg systolisch und -14 mmHg diastolisch (Esler et al. 2014).

In der Symplicity HTN-3 Studie zeigte sich eine unerwartete Wendung. Einzig dieses Studiendesign war prospektiv, randomisiert und verblindet. 535 Patienten erhielten entweder die RDN oder eine Scheinprozedur. Bei der Betrachtung der Blutdrucksenkung in der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied und damit keine Überlegenheit der RDN gegenüber der Scheinprozedur gezeigt werden (systolischer Praxisblutdruck nach 6 Monaten in der Interventionsgruppe: $-14,13 \pm 23,93$ mmHg; Kontrollgruppe: $-11,74 \pm 25,94$ mmHg; Differenz -2,39 mmHg; systolischer ambulanter Blutdruck nach 6 Monaten in der Interventionsgruppe: $-6,75 \pm 15,11$ mmHg; Kontrollgruppe: $-4,79 \pm 17,25$ mmHg; Differenz: 1,96 mmHg) (Bhatt et al. 2014).

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) verwies, wie bereits weiter oben näher erläutert, auf einige methodische Unzulänglichkeiten. Diese könnten zumindest teilweise für die negativen Ergebnisse der HTN-3-Studie verantwortlich sein (Böhm et al. 2014).

Die Ergebnisse aus der HTN-3-Studie führten in darauffolgenden Arbeiten zu einem Umdenken bezüglich der Studiendesigns.

Die Studie DENERHTN (offen, randomisiert, kontrolliert) lieferte sehr vielversprechende Ergebnisse. Sie beinhaltete ein standardisiertes Medikamentenregime als Grundlage sowohl für die Interventions-, als auch für die Kontrollgruppe. 6 Monate nach der Behandlung konnte eine systolische Differenz der beiden Gruppen von -5,9 mmHg im 24h-ABP festgestellt werden (Azizi et al. 2015).

Ein ähnliches Studiendesign verfolgte die Prague-15-Studie (prospektiv, randomisiert, offen). Hier wurde der Interventionsgruppe eine Kontrollgruppe mit intensiver, pharmakologischer Therapie, darunter Spironolacton, gegenübergestellt. Die Studienergebnisse ergaben eine vergleichbare Blutdrucksenkung in beiden Gruppen: In der Langzeitblutdruckmessung fiel der systolische Wert 6

Monate nach der Behandlung um -8,6 mmHg in der RDN-Gruppe und um -8,1 mmHg in der Kontrollgruppe. Die signifikante Senkung des OBP ergab -12,4 mmHg in der Interventions- und -14,3 mmHg in der Kontrollgruppe (Rosa et al. 2015).

2015 wurden die ersten Ergebnisse des Global Symplicity Register veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um ein prospektives, multizentrisches Register mit 998 Patienten. Das Ziel war, die Effektivität und Sicherheit der RDN zu evaluieren. Es wurde sowohl der Praxis-, als auch der 24h-Blutdruck erhoben. Nach 6 Monaten reduzierte sich der systolische OBP um $-11,6 \pm 25,3$ mmHg und der systolische ABP um $-6,6 \pm 18,0$ mmHg. Zudem ergab sich eine höhere Blutdruckreduktion in einer Subgruppenanalyse von Patienten mit schwerer Hypertension (systolischer OBP ≥ 160 mmHg, systolischer ABP ≥ 135 mmHg, drei verschiedene Antihypertensiva). Der systolische Praxisblutdruck konnte in dieser Gruppe (323 Patienten) um $-20,3 \pm 22,8$ mmHg und der 24h-Blutdruck um $-8,9 \pm 16,9$ mmHg gesenkt werden (Bohm et al. 2015).

In der derzeit aktuellsten Studie, der SPYRAL HTN-OFF MED, die 2017 im Lancet veröffentlicht wurde, können diese Ergebnisse in ähnlicher Weise belegt werden. Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrisch organisierte, randomisierte Proof-of-concept Studie. Bei allen geeigneten Patienten wurde die bestehende Blutdruckmedikation abgesetzt. Nach 3 Monaten zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion des 24h-Blutdrucks um -5,5/-4,8 mmHg und eine ebenfalls signifikante Reduktion des Praxisblutdrucks um -10/-5,3 mmHg. Demgegenüber sank der 24h-ABP in der Kontrollgruppe lediglich um -0,5/-0,4 mmHg und um -2,3/-0,3 mmHg im OBP (Townsend et al. 2017).

1.6 Histologische Veränderung bei renaler Denervierung mit einem Standard-RF-Ablationskatheter

Im Gegensatz zu einem Großteil der bisher veröffentlichten Studien wurde in der vorliegenden Arbeit, wie bereits oben erwähnt, ein 7 French Radiofrequenz-Ablationskatheter (Marinr®; Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) zur RDN eingesetzt. Zur Evaluation morphologischer und histologischer Veränderungen durch Einsatz dieses Standard-EPU-Katheters wurden im Vorfeld die Aa. renales von fünf weiblichen Schafen renal denerviert. 3 Monate später fand eine histologische Untersuchung statt [Abbildung 1]. Nach der Behandlung zeigten sich gut

abgrenzbare, intramurale Koagulationsnekrosen innerhalb der Gefäßwand. Es konnten keine ausgeprägten Hämorrhagien, Thromben und weitere Gefäß- oder Nierenverletzungen beobachtet werden. Die Elastica-van-Gieson-Färbung zeigte intakte elastische Fasern in der Gefäßwand. Immunhistochemische Färbemethoden mit monoklonalen Antikörpern gegen Neurofilamente (NFL) ergaben eine Reduktion derselbigen in Axonen der Behandlungsregionen. Die verminderte Dichte der NFL-positiven Fasern gilt als Surrogatparameter für die Reduktion der sympathischen Hyperaktivität und die damit klinisch beobachtete Blutdrucksenkung. Laut den Autoren ist die Entwicklung eines Aneurysmas oder einer Stenose unwahrscheinlich. Grund dafür ist eine begrenzte intramurale Läsion in Kombination mit dem Erhalt elastischer Fasern (Prochnau et al. 2013).

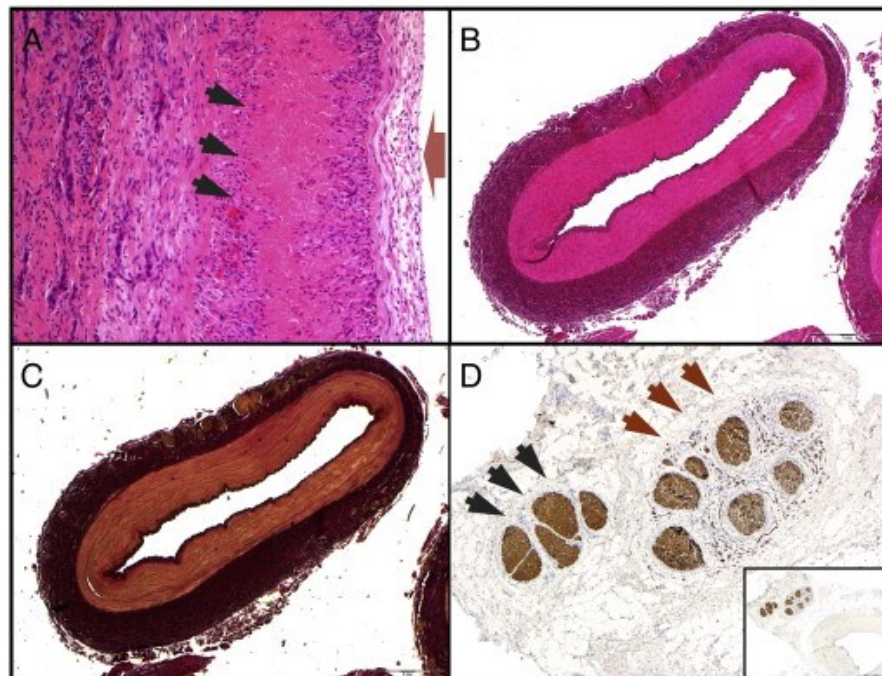


Abbildung 1: Histologische Veränderungen der Nierenarterie 3 Monate nach RDN

Erläuterungen zur Abbildung 1:

(A) Intramurale Koagulationsnekrose (schwarze Pfeile), 100×, H&E-Färbung. Der rote Pfeil zeigt die luminalen Seite. (B) Es gibt keinen Anhalt für eine Thrombusbildung (20×). (C) Die Elastica-van-Gieson-Färbung zeigt intakte elastische Fasern in der Gefäßwand (20×). (D) Immunhistochemische Untersuchung mittels, gegen Neurofilamente gerichteter, monoklonaler Antikörper (40×). Sie zeigt eine Abschwächung in der Neurofilament-positiven Nervendichte im Bereich der Behandlungsregion (rote Pfeile), wobei andere Nervenfasern intakt bleiben (schwarze Pfeile). Die zusätzlich abgebildete 20-fache Vergrößerung zeigt den anatomischen Bezug der Nervenfasern zu dem Blutgefäß (mit freundlicher Genehmigung von Prochnau et al., 2013).

1.7 Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ergebnisse der RDN unter Nutzung eines Standard-Radiofrequenz (RF)-Ablationskatheters an einem universitären Zentrum im Langzeitverlauf zu untersuchen. Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet: Die Änderung der Praxisblutdruckwerte bei Patienten nach RDN mit einem Standard-RF-Ablationskatheter und der Vergleich dieser Änderung mit Blutdruckwerten der 24-h Blutdruckmessung bis zu 24 Monate nach Ablation. Der klinische Verlauf der Nierenfunktion wurde nach dem Eingriff anhand der Parameter GFR, Kreatinin und Proteinurie beurteilt.

Zur weiteren Objektivierung der Ergebnisse der RDN wurden Änderungen in der mittleren Herzfrequenz untersucht.

Um in Zukunft geeignete Patientenkollektive, welche primär von der Ablation der Nierenarterien profitieren könnten, auszuwählen, wurden Prädiktoren für eine effektive Blutdrucksenkung nach RDN untersucht.

Zudem waren mögliche Komplikationen im Langzeitverlauf von Interesse.

2. Methoden

2.1 Patienten

Die vorliegende Arbeit schließt 75 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie (>6 Monate) ein, die von Mai 2010 bis Mai 2013 eine RDN am Universitätsklinikum Jena erhielten. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Blutdruck ≥ 140 mmHg im 24h-ABP, trotz der Einnahme von ≥ 3 antihypertensiven Medikamenten inklusive eines Diuretikums. Das Medikamentenregime blieb zuvor über mindestens 4 Wochen unverändert. Eine sekundäre arterielle Hypertonie wurde im Vorfeld ausgeschlossen. Alle Patienten wurden über den Eingriff aufgeklärt und waren älter als 18 Jahre.

2.2 Studiendurchführung

Vor Studienbeginn erhielt jeder Patient eine Eingangsuntersuchung in der kardiologischen Poliklinik des Universitätsklinikums Jena. Hier wurden zunächst alle notwendigen Vorbefunde gesichtet und die Eignung zur Behandlung evaluiert. Zur aktuellen Statusaufnahme wurde eine ausführliche Anamnese (mit genauer Medikamentenanamnese), eine körperliche Untersuchung, sowie eine Blutentnahme und Laboruntersuchungen inklusive Serumkreatinin und Proteinurie durchgeführt. Weiterer Bestandteil war eine 24h-Blutdruckmessung mit Erhebung der Langzeitherzfrequenz und eine Praxisblutdruckmessung. Es erfolgte die elektive Aufnahme der Patienten zur Intervention. Nach einer umfassenden Aufklärung, bei der insbesondere die Erwähnung bisher fehlender Langzeitergebnisse von Bedeutung war, erfolgte die Behandlung am nächsten Tag. Der Ausschluss einer Nierenarterienstenose erfolgte durch ein renales Angiogramm. Hierzu wurde ein femoraler Zugang gewählt und ein 5-French großer, rechter Judkins 4-Katheter eingeführt. Danach wurde die Ablation, wie weiter unten beschrieben, durchgeführt.

Die Patienten wurden zu den Zeitpunkten 1/3/6/12 und 24 Monate nach Ablation nachbeobachtet. Es erfolgte eine körperliche Untersuchung, eine 24h-Blutdruckmessung mit Herzfrequenz, eine Praxisblutdruckmessung, eine Laboruntersuchung und eine Erhebung möglicher Komplikationen. Des Weiteren wurde eine Duplexsonographie nach 3 oder 6 und 12 Monaten durchgeführt.

2.3 Durchführung der renalen Denervierung

Der Eingriff wurde von zwei im Bereich der Katheterablation erfahrenen Ärzten am Uniklinikum Jena durchgeführt.

Aufgrund des diffusen, viszeralen Schmerzes erhielten die Patienten eine Analgesie mit bis zu 0,15 mg Fentanyl und bis zu 4 mg Midazolam. Zur Verhinderung von thromboembolischen Ereignissen wurde unfractioniertes Heparin nach einem initialen Bolus von 100 IE/kg kontinuierlich verabreicht. Der Zielwert der aktivierten (Blut-) Gerinnungszeit (ACT) lag zwischen 250-300 Sekunden (Blanc et al. 2008). Die A. femoralis wurde beidseits punktiert. Zur Diagnostik wurden eine 5 French-Schleuse in die A. femoralis sinistra und zur Therapie eine 7 French-Schleuse in die A. femoralis dextra eingeführt. Die Darstellung der Nierenarterien und der Ausschluss einer Nierenarterienstenose wurde über ein renales Angiogramm mittels eines 5 French-Judkins-Katheter (JR4; Cordis Corporation Miami, Florida, USA) vorgenommen. Im Anschluss wurde ein 7 French Radiofrequenz-Ablationskatheter (Marinr®; Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) in die A. renalis dextra und sinistra bis zur ersten Aufzweigung eingeführt. Durch niedrig dosierte Radiofrequenz-Energieabgaben (8-10 Watt, für 1 Minute) über einen Standard-Generator (am Universitätsklinikum Jena der Generator EP-Shuttle, Stockert GmbH, Freiburg, Deutschland) wurden entlang der Aa. renales spiralig versetzte, zirkuläre Läsionen erzeugt. Unmittelbar nach der Ablation wurden Kontrollangiographien durchgeführt, welche fokale Wandunregelmäßigkeiten („notches“) zeigten. Diese waren nicht flusslimitierend. Sofern Aspirin nicht bereits in der Vormedikation enthalten war, erhielten die Patienten über 3 Monate nach dem Eingriff 100 mg Aspirin/Tag.

2.4 Statistik

Der Vergleich unabhängiger Stichproben bei nominalskalierten Variablen erfolgte mit dem t-Test mit zweiseitiger Fragestellung. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Die Stichproben wurden auf eine Normalverteilung überprüft. Die Bestimmung des Therapieeffektes in einer normalverteilten Stichprobe erfolgte mit dem gepaarten t-Test, ebenfalls mit zweiseitiger Fragestellung und Bonferroni Korrektur.

Zum Vergleich diskret skalierten oder dichotomer Variablen wurde der χ^2 -Test verwendet, bei einer zu erwartenden Häufigkeit von <5 in einer Zelle der exakte Test nach Fisher, jeweils mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$.

Der Einfluss multipler Kovariaten auf eine dichotom verteilte abhängige Variable wurde mit der binär logistischen Regressionsanalyse getestet (stufenweiser Einschluss). Nominalskalierte Kovariaten wurden kategorisiert, die Berechnung wurde mit und ohne Kategorisierung der nominalskalierten Variablen durchgeführt. Ein $p < 0,05$ für die einzelnen Kovariaten im Modell wurde als signifikant angesehen. Das relative Risiko (Odds ratio) einschließlich der 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) wurde bestimmt.

Alle Berechnungen wurden mit SPSS® für Windows, Version 13.0 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Am Universitätsklinikum Jena wurden im Zeitraum von 2010 bis 2013 bei 75 Patienten mit therapieresistenter Hypertonie die RDN mit Hilfe eines Standard RF-Ablationskatheters durchgeführt. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 63 ± 12 Jahren. 43 (57%) der Patienten waren männlich. Viele der Patienten hatten ausgeprägte Komorbiditäten: Diabetes mellitus (47%), KHK (23%) und eine behandelte obstruktive Schlafapnoe (20%). Eine chronische Niereninsuffizienz, bemessen an einem Kreatinin $> 130 \mu\text{mol/l}$, lag bei 31% vor. Genauere Aussagen über die Nierenfunktion zum Ausgangszeitpunkt wurden anhand des Kreatinins mit $117,7 \pm 101,8 \mu\text{mol/l}$, der Berechnung der GFR nach CKD-EPI und MDRD und der Proteinurie von $575 \pm 1165,5$ im Sammelurin/24h bei $n=51$ Patienten getroffen. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4 aufgeführt. Der systolische Blutdruck der 24h-Blutdruckmessung betrug im Mittel 164/88 mmHg bei im Durchschnitt 5,9 antihypertensiven Medikamenten. Der Praxisblutdruck lag im Mittel bei 178/93 mmHg. Die einzelnen Blutdruckwerte sind in Tabelle 5 und 6 dargestellt.

Tabelle 4: Patientencharakteristika vor Ablation der Nierenarterien

Parameter, Durchschnittswert \pm SD oder n (%)	RDN (n=75)
Männliches Geschlecht	43 (57)
Alter (Jahre)	63 \pm 12
<u>Komorbiditäten</u>	
Diabetes mellitus	35 (47)
KHK	17 (23)
Chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin >130 μ mol/l)	23 (31)
Obstruktive Schlafapnoe (behandelt)	15 (20)
Body mass index (kg/m ²)	31,5 \pm 5,6
<u>Nierenfunktion</u>	
Kreatinin (μ mol/l)	117,7 \pm 101,8
GFR CKD EPI (ml/min/1,73m ²)	66,5 \pm 24,9
GFR MDRD (ml/min/1,73m ²)	67,9 \pm 25,7
<u>Medikamente</u>	
Anzahl antihypertensiver Medikamente	5,9
Betablocker	58 (77)
ACE-I/ARB	71 (98)
Diuretika	74 (94)
Kalziumkanalblocker	58 (77)
Vasodilatoren	20 (27)
Alpha-1 Blocker	44 (59)
Zentral wirksame Sympathomimetika	48 (64)
Aldosteronantagonisten	18 (24)

RDN, Renale Denervierung; KHK, Koronare Herzkrankheit; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; CKD EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; ACE-I, Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer; ARB, Angiotensin II Rezeptor-Antagonisten

3.2 Effekt der renalen Denervierung auf den 24h-Blutdruck

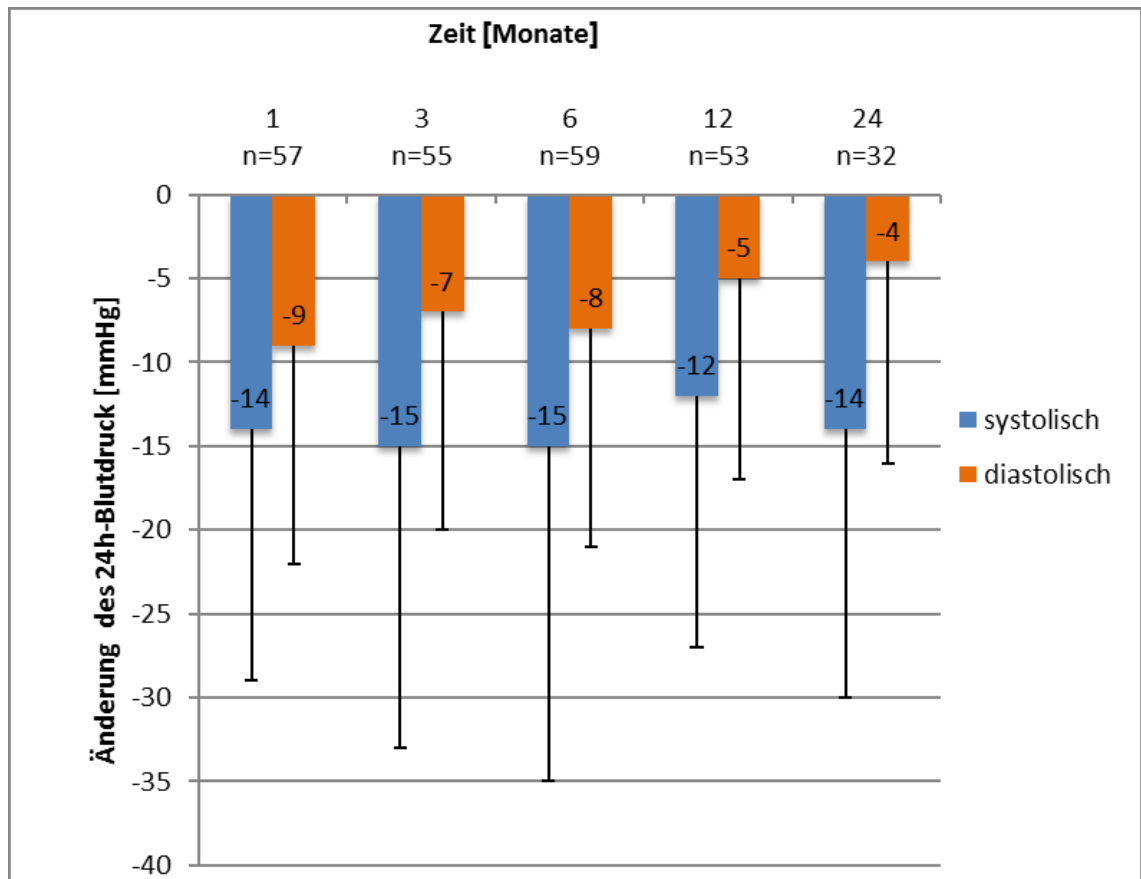


Abbildung 2: Änderung des 24h-Blutdrucks nach RDN

Tabelle 5: Blutdruckverlauf in der 24h-Blutdruckmessung nach RDN

24h-RR (mmHg)	baseline	4 Wochen	P-Wert	3 Monate	P-Wert	6 Monate	P-Wert	12 Monate	P-Wert	24 Monate	P-Wert
systolisch	164±19	151±15	< 0,0001	146±18	< 0,0001	150±20	< 0,0001	146±15	< 0,0001	143±16	< 0,0001
diastolisch	88±14	82±13	0,0044	81±13	0,0014	81±13	0,0009	80±12	0,0002	80±12	0,0029

In Abbildung 2 ist die Änderung des durchschnittlichen systolischen und diastolischen 24h-Blutdrucks mit Standardabweichung in Bezug auf den Ausgangswert dargestellt. Die Daten wurden im Langzeitverlauf zu den Zeitpunkten 1/3/6/12/24 Monaten betrachtet. Die Analyse der Änderung im 24h-Blutdruck zeigte sowohl eine systolische, wie auch diastolische Reduktion der Blutdruckwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum. Zu Untersuchungsbeginn lag der Mittelwert bei 164/88 mmHg. Die systolischen Werte reduzierten sich in den Monaten 1/3/6/12 und 24 nach RDN um $-14,4 \pm 18,3$ mmHg (n=57), $-15,1 \pm 16,1$ mmHg (n=55), $-15,2 \pm 17,9$ mmHg (n=59), $-12,2 \pm 18,8$ mmHg (n=53) und $-14,4 \pm 19,3$ mmHg (n=32). Alle p-Werte sind $< 0,001$. In der selben Abfolge sanken die

diastolischen 24h-Blutdruckwerte um $-8,6 \pm 17,6$ mmHg, $-6,8 \pm 10,2$ mmHg, $-8,4 \pm 13,8$ mmHg, $-5,1 \pm 12,6$ mmHg und $-3,9 \pm 13,5$ mmHg (alle $p < 0,01$). Die absoluten 24h-Blutdruckmittelwerte mit Standardabweichungen sind in Tabelle 5 dargestellt.

3.3 Effekt der renalen Denervierung auf den Praxisblutdruck

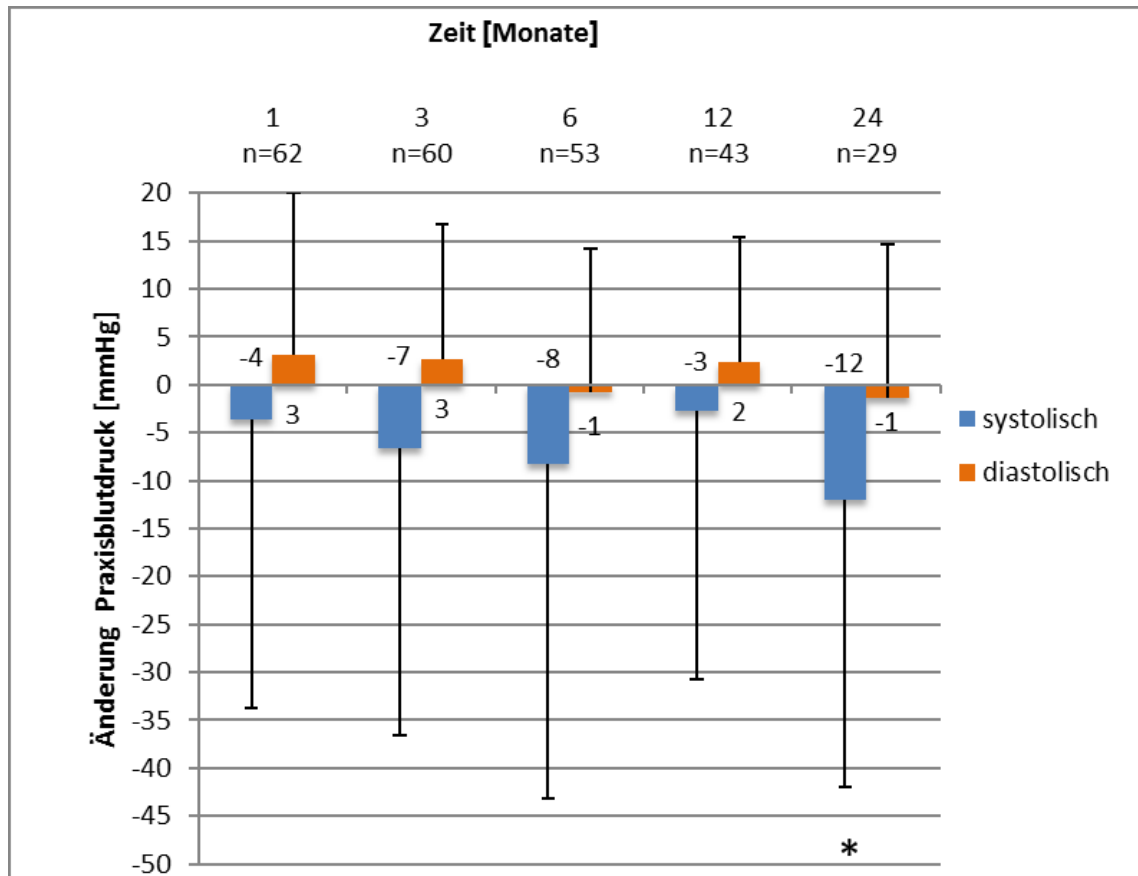


Abbildung 3: Änderung des Praxisblutdrucks nach RDN. (* p -Wert $< 0,002$)

Tabelle 6: Blutdruckverlauf in der Praxisblutdruckmessung nach RDN

Praxis-RR (mmHg)	baseline	4 Wochen	P-Wert	3 Monate	P-Wert	6 Monate	P-Wert	12 Monate	P-Wert	24 Monate	P-Wert
systolisch	178±29	174±25	0,3334	172±28	0,2372	171±27	0,1388	171±24	0,1690	159±24	0,0020
diastolisch	93±15	96±17	0,4174	97±15	0,1275	92±15	0,5995	92±15	0,7077	87±13	0,0553

Die Auswertung der erhobenen Daten zeigte einen Trend zur Reduktion der systolischen Blutdruckwerte im Praxisblutdruck, die nach 2 Jahren signifikante Werte erreichte. Die diastolischen Blutdruckwerte zeigten aber keine signifikanten Änderungen. Die Änderung des durchschnittlichen systolischen und diastolischen Praxisblutdrucks mit Standardabweichung in Bezug auf den Ausgangswert sind

in Abbildung 3 dargestellt. Die Daten wurden im Langzeitverlauf zu den Zeitpunkten 1/3/6/12/24 Monaten betrachtet. Die mittlere Blutdruckreduktion in der Praxisblutdruckmessung (systolisch/diastolisch) betrug bei unseren Patienten bereits 4 Wochen nach dem Eingriff -3,7/3,1 mmHg (n=62); nach 3 Monaten -6,6/2,7 mmHg (n=60); nach 6 Monaten -8,2/-0,8 mmHg (n=53); nach 12 Monaten -2,8/2,4 mmHg (n=43) und nach 24 Monaten -11,9/-1,4 mmHg (n=29). Die absoluten Praxisblutdruckmittelwerte mit Standardabweichungen sind in Tabelle 6 dargestellt. Die systolische Blutdruckreduktion nach 24 Monaten ist mit einem p-Wert von $<0,002$ erstmalig signifikant. Sie ist, aufgrund der deutlich geringeren Patientenanzahl (n=29), die zur 24-monatigen Verlaufskontrolle erschienen sind, jedoch nur eingeschränkt beurteilbar.

3.4 Vergleich 24h-Blutdruck und Praxisblutdruck

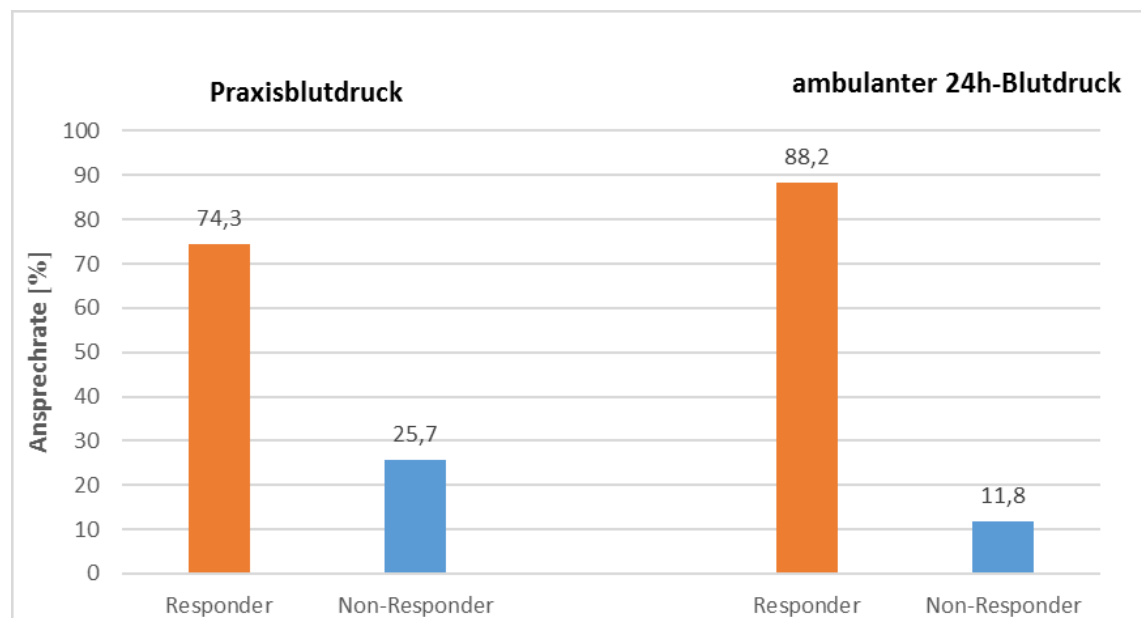


Abbildung 4: Vergleich 24h-Blutdruck und Praxisblutdruck

Als Responder wurden Patienten mit einer Abnahme des systolischen Blutdrucks um ≥ 5 mmHg gewertet. Der Vergleich der Responder- und Non-Responderraten des systolischen Praxis- und des ambulanten 24h-Blutdruck in Prozent sind in Abbildung 4 dargestellt. Während beim Praxisblutdruck lediglich eine Responder-rate von 74,3% verzeichnet werden konnte, besteht die Ansprechrate bei Betrachtung des ambulanten 24h-Blutdrucks aus 88,2%. Beim Praxisblutdruck wurde ein Patient als Non-Responder gewertet, der lediglich einen Nachsorgetermin 4 Wochen nach Ablation der Nierenarterien wahrgenommen hat, zwei Patienten blieben aufgrund fehlender Nachsorgetermine unberücksichtigt. Beim ABP

fehlen die Nachsorgetermine von drei Patienten, die somit bei der Berechnung der Responderraten nicht berücksichtigt werden konnten.

3.5 Effekt der renalen Denervierung auf die Herzfrequenz

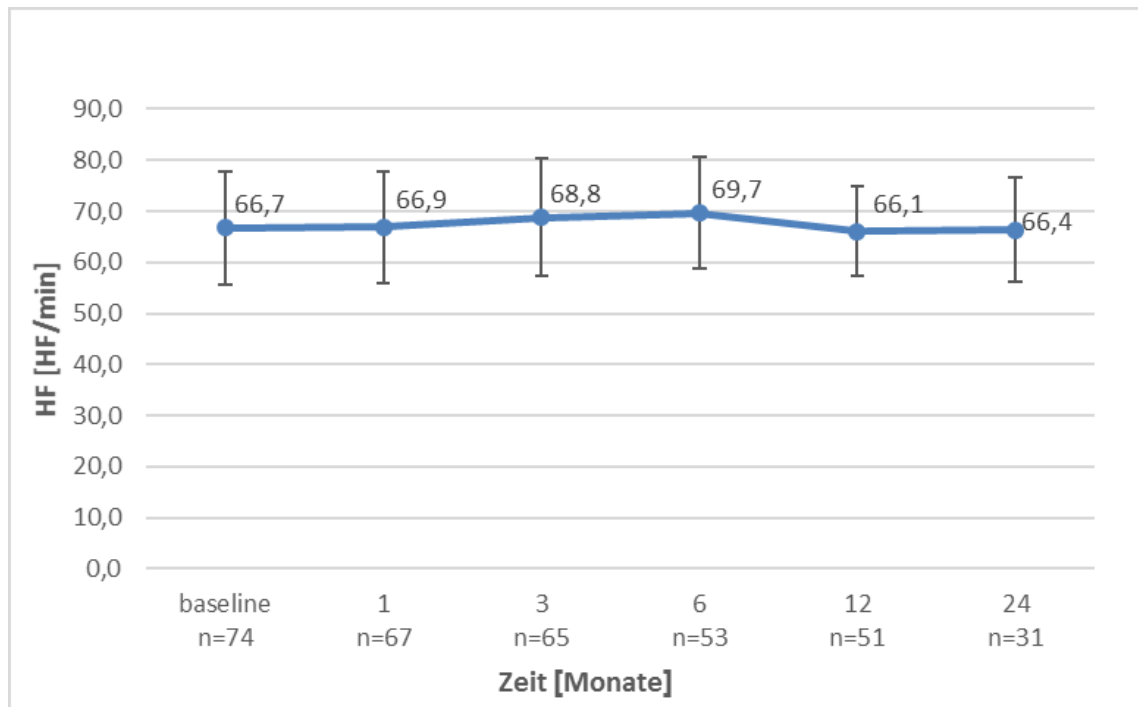


Abbildung 5: Effekt der renalen Denervierung auf die Herzfrequenz

Da die sympathische Denervierung durch die Ablation afferent sympathischer Nerven auch die Herzfrequenz beeinflussen könnte, wurden die Mittelwerte der Herzfrequenz im 24h-Verlauf untersucht. In Abbildung 5 ist die durchschnittliche 24h-Herzfrequenz mit Standardabweichung zu den Zeitpunkten baseline, 1/3/6/12 und 24 Monate nach RDN der Nierenarterien dargestellt. Der Tagesmittelwert der Herzfrequenz zeigte im Patientenkollektiv einen stabilen Verlauf über 24 Monate mit lediglich geringen Schwankungen. Die maximale Herzfrequenz lag im Mittel bei 69,7/min (6 Monate) und die minimale Herzfrequenz bei 66,1/min (12 Monate). Hiermit ergab sich keine signifikante Wertänderung.

3.6 Effekt der renalen Denervierung auf die Nierenfunktion

Änderungen in der Nierenfunktion wurden anhand des Kreatininwertes im Serum, der GFR berechnet nach CKD-EPI sowie der Proteinurie im 24h-Sammelurin beurteilt.

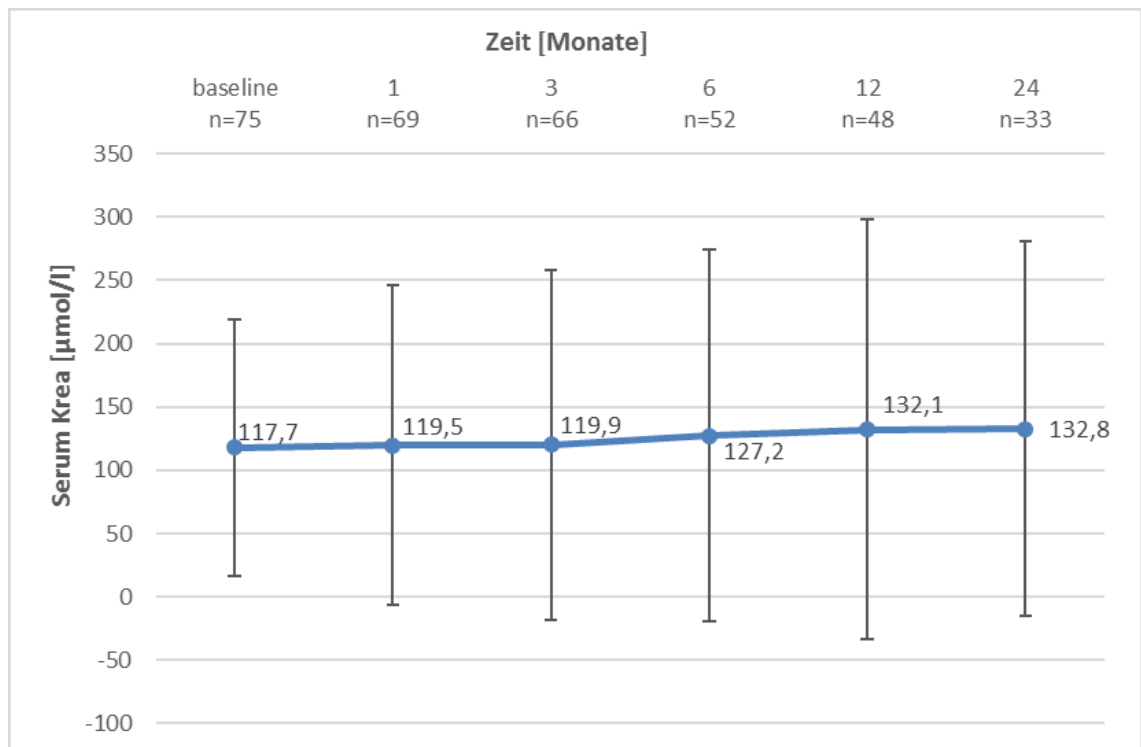


Abbildung 6: Effekt der renalen Denervierung auf die Kreatinin-Werte

Die Auswertung des Serum-Kreatinins ergab einen stabilen Verlauf über 24 Monate ohne signifikante Wertänderung. In Abbildung 6 sind die durchschnittlichen Kreatinin-Werte im Serum mit Standardabweichung im Langzeitverlauf zu den Zeitpunkten baseline, 1/3/6/12 und 24 Monate nach RDN der Nierenarterien dargestellt. Vor Ablation der Nierenarterien lag der Kreatininwert im Mittel bei 117,7 µmol/l. Es zeigten sich nach 1/3/6/12 und 24 Monaten mit 119,5 µmol/l, 119,9µmol/l, 127,2µmol/l, 132,1µmol/l und 132,8µmol/l geringfügig ansteigende Werte.

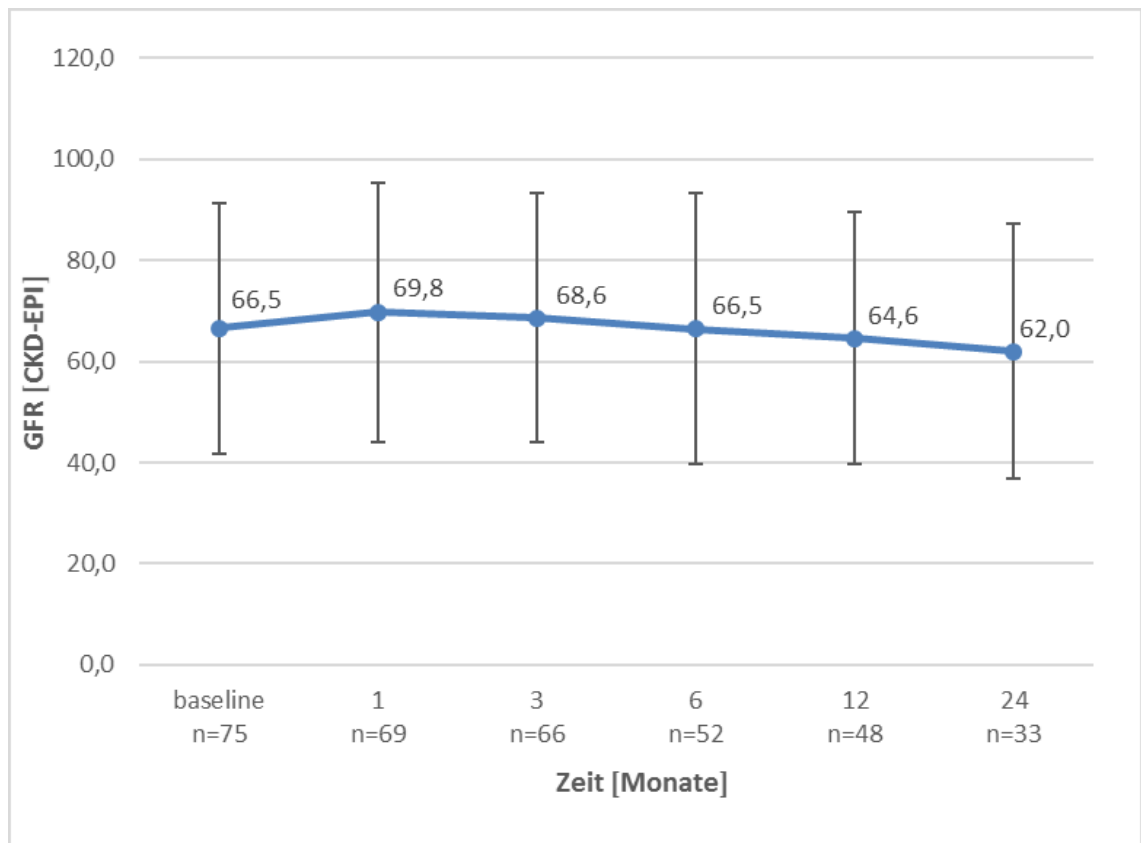


Abbildung 7: Effekt der renalen Denervierung auf die GFR

Auch die glomeruläre Filtrationsrate zeigte sich über 24 Monate ohne signifikante Wertänderung stabil. Bei einem Ausgangswert von 66,5 ml/min/1,73m² zeigten sich leicht fallende Werte bis auf 62,0 ml/min/1,73m² nach 24 Monaten. In Abbildung 7 ist die durchschnittliche GFR berechnet nach CKD-EPI mit den Standardabweichungen im Langzeitverlauf zu den Zeitpunkten baseline, 1/3/6/12 und 24 Monate nach RDN der Nierenarterien dargestellt. Bei bereits schlechten Ausgangswerten näherte sich die GFR 2 Jahre nach der Ablation der Nierenarterien einer moderaten Nierenfunktionseinschränkung, entsprechend einer Niereninsuffizienz des Stadiums 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m²), an.

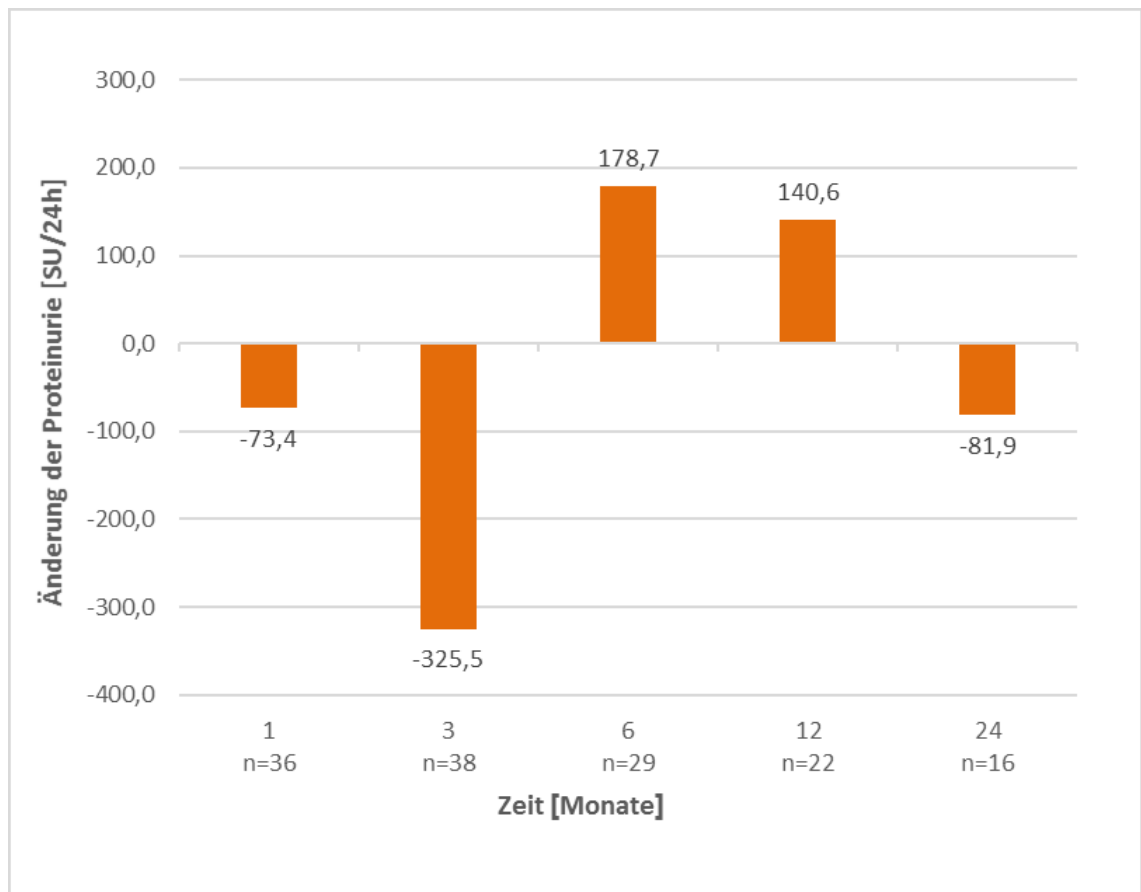


Abbildung 8: Änderung der Proteinurie nach RDN

Bei der Analyse der Proteinurie war kein eindeutiger Trend erkennbar. Es ergab sich keine signifikante Wertänderung. Aufgrund sehr hoher Standardabweichungen wurde auf diese übersichtshalber verzichtet. Sie betrugen 399,22 nach 1 Monat; 1147,04 nach 3 Monaten; 644,67 nach 6 Monaten; 339,83 nach 12 Monaten und 550,82 nach 24 Monaten. In der Abbildung 8 ist die Änderung der durchschnittlichen Proteinurie in Bezug auf den mittleren Ausgangswert (574,96 SU/24h) im Langzeitverlauf 1/3/6/12 und 24 Monate nach RDN der Nierenarterien dargestellt.

3.7 Klinischer Verlauf in Bezug auf Komplikationen nach renaler Denervierung

Die RDN konnte bei allen Patienten ohne schwerwiegende periprozedurale Komplikationen durchgeführt werden. Ein Wandödem der A. renalis konnte unmittelbar bei RDN beobachtet werden, bildete sich aber im Verlauf ohne weitere Komplikationen zurück. Drei der Patienten (4%) entwickelten im Langzeitverlauf eine Stenose (>70%) der A. renalis. Bei allen anderen Patienten wurde eine Stenose mittels Duplexsonographie der Nierenarterien ausgeschlossen. Die

Stentimplantation bei den Patienten mit Stenose erfolgte ohne weitere Komplikationen.

Innerhalb des 24-monatigen Nachbeobachtungszeitraums sind drei Patienten, unabhängig von der durchgeführten Behandlung, verstorben: Ein Patient verstarb innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums an einer Lungenembolie (nach 9 Monaten), einer an einer Sepsis infolge einer abdominalen Operation (nach 12 Monaten) und der Letzte verstarb an einem plötzlichen Herztod (nach 20 Monaten).

3.8 Prädiktoren einer erfolgreichen renalen Denervierung

Tabelle 7: Multivariate Prädiktoren für eine systolische Blutdrucksenkung >10 mmHg im Langzeitverlauf

Multivariate Prädiktoren	12 Monate	
	OR (CI 95%)	<i>p</i>
ABP systolisch	1.11 (1.04-1.18)	0.001
Alter	0.97 (0.91-1.04)	0.43
BMI	1.07 (0.93-1.23)	0.34
Diabetes mellitus	0.30 (0.06-1.41)	0.12
Niereninsuffizienz (Kreatinin > 130 µmol/l)	2.11 (0.35-12.60)	0.40
Betablocker	1.77 (0.33-9.37)	0.49
Aldosteronrezeptorantagonisten	0.87 (0.18-4.23)	0.86
Zentral wirksame Sympatholytika	5.32 (1.0-28.50)	0.046
Vasodilatoren	1.03 (0.23-4.67)	0.97
Anzahl der Medikamente	0.88 (0.57-1.35)	0.54

ABP, 24h-Blutdruck; BMI, Body mass index

Es wurden verschiedene epidemiologische und anamnestische Basischarakteristika wie Vorerkrankungen, Ausgangsblutdruck und Medikation in ein multivariates Modell aufgenommen, um deren Einfluss auf die Blutdrucksenkung zu bestimmen. Es zeigte sich, dass nur die Höhe des systolischen Ausgangsblutdrucks in der 24h-Blutdruckmessung (OR 1,1 CI 1,04-1,18; $p < 0,001$) und die Vorbehandlung mit zentral wirksamen Antihypertensiva (OR 5,3 CI 1,0 – 28,5; $p < 0,05$) Prädiktoren für eine Blutdrucksenkung von ≥ 10 mmHg in der 24h-Blutdruckmessung nach 12 Monaten sind. Das Alter, der BMI, ein vorbestehender Diabetes mellitus, eine Niereninsuffizienz, die Anzahl der Medikamente, die Therapie mit einem Betablocker oder mit einem Aldosteronantagonisten sind in diesem

multivariaten Modell keine Prädiktoren der effektiven Blutdrucksenkung nach einer RDN. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Tabelle 7 dargestellt.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde der Verlauf nach RDN anhand verschiedener Parameter und Prädiktoren von 75 am Universitätsklinikum Jena behandelten Patienten im Langzeitverlauf betrachtet, bei denen erstmals die Methode einer RDN mit einem Standard-RF-Ablationskatheter durchgeführt wurde (Prochnau et al. 2012).

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind die folgenden: Die RDN mit einem Standard-RF-Ablationskatheter führt zu einer dauerhaften Reduktion der systolischen Blutdruckwerte in der 24h-Blutdruckmessung. Die Blutdrucksenkung in der 24h-Blutdruckmessung war deutlich ausgeprägter als in der Praxisblutdruckmessung über einem Zeitraum von bis zu 24 Monaten.

Der mittlere systolische 24h-ABP zum Ausgangszeitpunkt und die Vorbehandlung mit zentral wirksamen Antihypertensiva sind multivariate Prädiktoren für eine erfolgreiche Blutdruckreduktion nach RDN.

Ergebnisse im aktuellen wissenschaftlichen Kontext

Wie bereits in einigen bisherigen Studien zur RDN gezeigt werden konnte, führt die RDN zur signifikanten Reduktion des Langzeitblutdrucks (Townsend et al. 2017, Azizi et al. 2015). Der Effekt der Reduktion des 24h-Blutdrucks war in unserer Auswertung höher beziehungsweise mit aktuellen wissenschaftlichen Studien vergleichbar. Dies konnte ab dem ersten Monat nach RDN bis über einen Zeitraum von 24 Monaten belegt werden. Beispielhaft erwähnt werden soll dies anhand einiger der aktuell bedeutendsten Studien:

Im Symplicity Register reduzierte sich der systolische ABP im Gesamtkollektiv um -6,6 mmHg (systolischer Mittelwert zum Ausgangszeitpunkt 151,5 mmHg) und um -8,9 mmHg in der Subgruppe mit schwerer Hypertension (systolischer Mittelwert zum Ausgangszeitpunkt 159 mmHg) 6 Monate nach dem Eingriff (Bohm et al. 2015). Unsere Ergebnisse haben zum gleichen Zeitpunkt eine systolische Blutdruckreduktion von -15 mmHg (systolischer Mittelwert zum Ausgangszeitpunkt 164 mmHg) gezeigt und erzielten damit deutlich höhere Effekte. Ebenfalls höhere Effekte erzielten wir gegenüber der Prague 15-Studie und der SPYRAL HTN-OFF MED Studie. In der Erstgenannten sank der systolische ABP 6 Monate nach Ablation um -8,6 mmHg zum Ausgangsblutdruck (159 mmHg). In

der SPYRAL HTN-OFF MED konnte eine systolische Reduktion von -5,5 mmHg in der 24h-Blutdruckmessung gezeigt werden. Der Ausgangsblutdruck lag bei durchschnittlich 153/99 mmHg (Rosa et al. 2015, Townsend et al. 2017).

Die Unterschiede könnten dadurch begründet sein, dass der systolische Ausgangsblutdruck mit 164 mmHg in unserem Patientenkollektiv deutlich höher lag als in den anderen Studien. In der Prague 15-Studie betrug er 159 mmHg, im Global Symlicity Register 151 mmHg und in der SPYRAL HTN-OFF MED 153 mmHg. 7% der Patienten im Global Symlicity Register wiesen zum Ausgangszeitpunkt einen systolischen Blutdruck von <140 mmHg auf. Man könnte vermuten, dass in diesen Blutdruckbereichen kein weiterer Effekt durch die RDN erreichbar ist. In der SPYRAL HTN-OFF MED Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem ABP >140 mmHg aufgenommen, jedoch entfielen, anders als in unserer Betrachtung, Patienten mit Blutdruckwerten ≥ 170 mmHg. Zudem ist zu erwähnen, dass aus dieser Studie bisher lediglich die Ergebnisse 3 Monate nach dem Eingriff vorliegen (Bohm et al. 2015, Rosa et al. 2015, Townsend et al. 2017).

Ein weiterer Grund für unterschiedliche Ergebnisse könnte die Auswahl verschiedener Katheter sein: Während in der SPYRAL HTN-OFF MED Studie der Symlicity Spyral multi-electrode catheter (Medtronic, Galway, Ireland) und sowohl in der Prague 15-Studie, als auch im Global Symlicity Register das Symlicity Renal Denervation System (Medtronic Inc, Mountain View, CA) verwendet wurde (Bohm et al. 2015, Rosa et al. 2015, Townsend et al. 2017), wurde in unserer Studie ein Standard-RF-Ablationskatheter verwendet (Prochnau et al., 2012).

Die Ergebnisse von Prochnau et al. weisen darauf hin, dass die Effekte mit einem Standard-RF-Ablationskatheter und dem unifokalen Symlicity-Katheter vergleichbar sind. Darüber hinaus waren in einer kleineren, nicht randomisierten Studie keine Unterschiede zwischen einem Standard RF-Ablationskatheter und dem multifokalem EnligHTN RDN System nachweisbar. Beide Kathetersysteme führten im LZ-Verlauf zu einer signifikanten Blutdrucksenkung in der 24-h Blutdruckmessung. Dennoch sind weitere Studien notwendig, um die Überlegenheit eines Kathetersystems oder einer Methode gegenüber einer anderen nachzuweisen (Prochnau et al. 2016).

Wie bereits weiter oben erwähnt, gilt die Reduktion NFL-positiver Fasern innerhalb eines Axons als Surrogatparameter für die Reduktion der sympathischen Hyperaktivität. Prochnau et al. konnten im Tierversuch zeigen, dass die RDN mit

einem Standard-RF-Ablationskatheter im Schafmodell zu einer Senkung der NFL-positiver Fasern führt (Prochnau et al. 2013).

Höhere Kontaktdrücke an der Arterienwand oder eine bessere Katheterstabilität des von uns verwendeten Katheters könnten beispielsweise entscheidend sein, um effektivere Nervenläsionen zu erzeugen und damit, wie in unserem Fall, höhere Effekte zu erzielen.

Zudem unterscheiden sich die Studien von unserer dadurch, dass die Durchführung der RDN in unserem Patientenkollektiv ausschließlich am Universitätsklinikum Jena stattfand. Damit wurde die Ablation von zwei erfahrenen Elektrophysiologen mit je mehr als 30 RDNs durchgeführt. Sowohl die Prague 15-Studie als auch das Global Symplicity Register und die SPYRAL HTN-OFF MED Studie waren multizentrisch organisiert. In der erstgenannten Studie führten beispielsweise insgesamt sechs Elektrophysiologen an drei verschiedenen Zentren die Intervention durch (Rosa et al. 2015). Ein klarer Kontrast bildet die Global Symplicity Registry: Die Studie wurde an 134 Zentren durchgeführt, 41% der Elektrophysiologen haben bis zu 15 Interventionen durchgeführt, 4% davon nur eine RDN (Bohm et al. 2015). Die SPYRAL HTN-OFF MED Studie wurde an 21 Zentren von je einem, als „vorerfahren“ beschriebenen Interventionalisten, durchgeführt (Townsend et al. 2017).

Azizi et al. beschrieben in ihrer DENERHTN-Studie ein zu unseren systolischen 24h-Blutdruckwerten vergleichbares Ergebnis (-15,8 mmHg nach 6 Monaten, Blutdruckmittelwert zum Ausgangszeitpunkt 159 mmHg) (Azizi et al. 2015).

Unsere Ergebnisse legen die Wirksamkeit der Methode auch unter Verwendung eines Standard-RF-Ablationskatheters nahe. Hierbei handelt es sich um einen Katheter, der auch zur kardialen Ablation von Arrhythmien verwendet wird. Folglich gehört er zur Standardausrüstung eines Elektrophysiologielabors, was viele Vorteile mit sich bringt: Viele Elektrophysiologen haben hohe Erfahrungswerte mit dem Katheter, es kann ein Standard-Generator verwendet werden und der bestehende Systemaufbau kann somit genutzt werden. Daher müssen keine aufwändigen Schulungsmaßnahmen der Elektrophysiologen erfolgen und es bestehen darüber hinaus keine zusätzlichen Kosten für spezielle Kathetersysteme (Prochnau et al. 2012).

Neben der Messung des primären Therapieerfolgs anhand der Reduktion des 24h-Blutdrucks, haben wir in unserer Betrachtung zusätzlich den Praxisblutdruck unter kontrollierten Bedingungen erhoben und nach der Ablation im Verlauf

ausgewertet. Die Zielsetzung der OBP-Erhebung in unserer Betrachtung war insbesondere der Vergleich mit dem 24h-ABP. Im Vergleich der Messmethoden haben unsere Ergebnisse gezeigt, dass eine deutliche Überlegenheit der 24h-Blutdruckmessung gegenüber der Praxisblutdruckmessung besteht. Unsere Gesamtrespondderate des ABP liegt mit 88,2% deutlich über der des OBP mit 74,3%. Bei Betrachtung der Blutdruckänderung und der Absolutwerte konnte in unserer Auswertung eine signifikante Reduktion des systolischen OBP erst nach 24 Monaten nachgewiesen werden. Auch das Ausmaß der reduzierten Blutdruckwerte war verschieden: Während im 24h-Blutdruck eine Reduktion um minimal -12 mmHg bis maximal -15 mmHg erzielt werden konnte, reichte der Wertebereich des Praxisblutdrucks von -3 mmHg bis -12 mmHg. Bei Betrachtung der diastolischen OBPs zeichnete sich in unserem Patientenkollektiv, anders als bei den diastolischen ABPs, keine signifikante Wertänderung ab. Im Gegensatz dazu wurde in aktuellen Studien zur RDN beschrieben, dass jeweils eine größere Reduktion des Praxisblutdrucks gegenüber dem 24h-Blutdruck festgestellt werden konnte. Auch das Ausmaß der Reduktion fiel teilweise deutlich höher aus. Beispielsweise fanden Rosa et al. in der Prague 15-Studie eine um 3,8 mmHg bzw. 6,2 mmHg (RDN-Gruppe vs. Gruppe mit intensivierter pharmakologischer Therapie) höhere Reduktion des OBP im Vergleich zum ABP (Rosa et al. 2015). Ähnlich verhielt es sich im Global Symplecty Register, bei der eine Reduktion des OBP um -11,6 mmHg gegenüber -6,6 mmHg im ABP beschrieben wurde (Bohm et al. 2015). Der größte Effekt wurde in der HTN 2-Studie erzielt, in der das Ansprechen der Therapie anhand des Praxisblutdrucks bemessen wurde: Bereits 6 Monate nach Ablation wies dieser, bezogen auf den Ausgangswert, eine mittlere Reduktion um -32/-12 mmHg (Kontrollgruppe: 1/0 mmHg) auf, wohingegen in der 24h-Blutdruckmessung nur eine mittlere Reduktion um -11/-7 mmHg (Kontrollgruppe: -3/-1 mmHg) erzielt werden konnte (Esler et al. 2014). Verwunderlich hierbei ist, dass das Ausmaß der absoluten Blutdruckdifferenz zum Ausgangszeitpunkt, in Abhängigkeit von der ausgewählten Messmethode (OBP-, ambulante Einzel- oder ABP-Messung), deutlich unterschiedlich ausfällt und diese Art der Variation in der Kontrollgruppe nicht abbildbar ist (Bunte 2011). Dieser Zusammenhang und unsere Ergebnisse legen nahe, dass der 24h-Blutdruckwert ein objektiverer Marker zur Beurteilung des Therapieansprechens ist und gerade bei wissenschaftlichen Fragestellungen verstärkt genutzt werden sollte. Die große Anzahl der Werte in der 24h-Blutdruckmessung, sowie die Messung unter

Alltagsbedingungen schaffen ein objektiveres Bild. Bei der Erhebung des Praxisblutdrucks dagegen müssen zur korrekten Ermittlung einige Regeln eingehalten werden: Die Erhebung sollte u.a. sitzend, nach einer Ruhepause vorgenommen werden und wiederholte Messungen beinhalten (Mancia et al. 2013). Somit ist der Praxisblutdruck leichter manipulierbar und mit einem größeren Fehlerrisiko behaftet. Dieser Umstand wurde beispielsweise in der relativ aktuellen DENER-HTN-Studie berücksichtigt, bei der der Effekt der RDN allein anhand des 24h-Blutdrucks beurteilt wurde (Azizi et al. 2015).

In der SPYRAL HTN-OFF MED Studie wurde, aus Gründen der geringeren Variabilität, der 24h-Blutdruck als primärer Endpunkt definiert. Dennoch zeigt sich auch in dieser Studie ein besseres Ansprechen des OBP mit -10/-5,3 mmHg nach 3 Monaten (ABP: -5,5/-4,8 mmHg) (Townsend et al. 2017).

Die Nierenfunktion wurde anhand des Kreatinins, der GFR (errechnet nach CKD-EPI) und der Proteinurie beurteilt. Alle betrachteten Parameter waren über den gesamten Zeitraum stabil. Es konnte eine nicht signifikante Abnahme der GFR um 4,51 ml/min/1,73m² in einem Zeitraum von 24 Monaten nach Ablation beobachtet werden. In der Baseline wurden Ausgangswerte der GFR im unteren Wertebereich des Stadiums 2 der Niereninsuffizienz (milde Funktionseinschränkung) erhoben. Im Verlauf näherten sich diese einer moderaten Nierenfunktionseinschränkung, entsprechend einer Niereninsuffizienz des Stadiums 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m²), an. Diese Abnahme innerhalb von 2 Jahren ist mit dem natürlichen Krankheitsverlauf der Niereninsuffizienz bei bestehenden Risikofaktoren vereinbar. Die Daten verdeutlichen noch einmal die Sicherheit der Methode, auch bei einer bereits vorbestehenden chronischen Nierenfunktionseinschränkung.

Als positiver Prädiktor für den Erfolg der RDN konnte in unserem Patientenkollektiv die Einnahme von zentral wirksamen Sympatholytika identifiziert werden. Diese wurden von 64% der Patienten eingenommen (Prochnau et al. 2016). Der Einsatz erfolgte bisher nur als Reservemedikation, da der prognostische Nutzen im Gegensatz zu anderen verfügbaren Medikamenten nicht gesichert ist. Die Verschreibung von zentral wirksamen Antihypertensiva sollten daher im Falle der therapieresistenten Hypertonie - unter Abwägung bestehender Kontraindikationen - überdacht werden.

Mit der Entwicklung von drei Nierenarterienstenosen >70% innerhalb unseres Patientenkollektivs ist die Komplikationsrate höher, als in der aktuellen

Studienlage verzeichnet. Im Global Symplcity Register trat eine NAS unter 998 Patienten infolge der RDN auf (Bohm et al. 2015). Da bei allen Patienten eine komplikationslose Stentversorgung im Verlauf möglich war, überwiegen die Vorteile der RDN gegenüber dem Risiko von 4%, eine Stenose zu entwickeln. Die Methode ist als sicher einzustufen.

Eine Reduktion der Herzfrequenz nach RDN ist aus pathophysiologischen Erwägungen denkbar, konnte aber in unserem Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden. Die Gründe hierfür sind bisher unklar, decken sich aber mit den Ergebnissen der HTN1-Studie (Krum et al. 2014). Möglicherweise wären zum Nachweis eines Effektes auf die Herzfrequenz serielle Langzeit-EKG-Aufzeichnungen erforderlich.

Zukunft

In zukünftigen Studien zur RDN sollte ein großer Stellenwert auf ein gutes Studiendesign gelegt werden, das sich insbesondere an denen der aktuellen Studienlage orientiert. Wesentliche Merkmale, die in dem Studiendesign berücksichtigt werden sollten, sind neben allgemein bekannten Qualitätskriterien (wie beispielsweise ein placebokontrolliertes randomisiertes Setting als Goldstandard, eine ausreichende Anzahl geeigneter Studienteilnehmer etc.), der sichere Ausschluss sekundärer Hypertonieformen, ein standardisiertes Medikamentenregime in den Studiengruppen mit nachgewiesener Compliance (Medikamentenspiegel in Urin und Plasma), ein Blutdruck von im Mittel ≥ 160 mmHg im Studienkollektiv und die Messung des Therapieerfolgs anhand der 24h-Blutdruckwerte.

4.2 Limitation der Untersuchung

Limitiert wurde unsere Untersuchung durch geringe Patientenzahlen und insbesondere durch fehlende Daten im Nachbeobachtungszeitraum. Diese kamen dadurch zustande, dass Patienten nicht oder nur unregelmäßig zu Nachuntersuchungen erschienen sind.

Da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine Beobachtungsstudie handelt, ist der Hawthorne Effekt nicht auszuschließen. Dieser könnte dadurch zur Reduktion des Blutdrucks geführt haben, dass die Patienten - in dem Bewusstsein beobachtet zu werden - ihr Verhalten geändert haben und deshalb eine höhere Compliance bezüglich der Medikamenteneinnahme als zuvor bestand. Als letzter Punkt ist die Regression zur Mitte anzuführen. Hierbei handelt es sich um ein

statistisches Phänomen, das dazu führt, dass extreme Ausreißer in einer Messreihe dazu tendieren, sich bei wiederholten Messungen dem Mittelwert anzunähern. So kann es dazu kommen, dass natürliche Variationen letztlich als Änderung im Vergleich zum Ausgangswert interpretiert werden können.

Dennoch ist aus unseren Daten ein eindeutiger Trend ableitbar. Auch halten die Daten einem Vergleich mit der aktuellen Studienlage stand, wie beispielsweise anhand unserer 24h-Blutdruckwerte im Vergleich zur DENERHTN-Studie weiter oben gezeigt werden konnte (Azizi et al. 2015). Um eine abschließende Beurteilung der Behandlungsmethode verlässlich durchführen zu können, müssen große randomisierte Studien durchgeführt werden.

5. Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zum Langzeitverlauf der RDN am Universitätsklinikum Jena hat gezeigt, dass die RDN mittels eines Standard-RF-Ablationskatheters ein wirksames Verfahren zur Reduktion des ambulanten 24h-Blutdrucks ist. Zur Messung des Therapieerfolgs sollte der 24h-ABP, aufgrund seiner hohen Objektivität und der Abbildung realer Alltagbedingungen, vor und nach Ablation der Nierenarterien erfasst werden. Praxisblutdruckwerte und ambulante Einzelmessungen durch den Patienten sind eine Momentaufnahme und - aufgrund ihrer hohen Variabilität, Manipulierbarkeit, sowie der Anfälligkeit für Messfehler - nicht geeignet und damit nur ergänzend verwertbar.

Als positive Prädiktoren für das Ansprechen der RDN gelten der ambulante 24h-Blutdruck zum Ausgangszeitpunkt und die Einnahme zentral wirksamer Antihypertensiva. Dies sollte bei der Berücksichtigung von Patienten in Studien und deren Behandlung mittels RDN bedacht werden.

Letztlich ist die RDN eine Therapieoption, die nur einer kleinen Patientensubgruppe angeboten werden kann. Zur vollständigen Aufklärung sollte die aktuelle Studienlage mit den Patienten besprochen werden.

6. Literaturverzeichnis

Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. 2004. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Pituitary*, 7 (4):253-256.

Aronova A, Iii TJ, Zarnegar R. 2014. Management of hypertension in primary aldosteronism. *World J Cardiol*, 6 (5):227-233.

Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, Midulla M, Mounier-Vehier C, Courand PY, Lantelme P, Denolle T, Dourmap-Collas C, Trillaud H, Pereira H, Plouin PF, Chatellier G, Renal Denervation for Hypertension i. 2015. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 385 (9981):1957-1965.

Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Segura J, Oliveras A, Martell N, Garcia-Puig J, Williams B. 2017. Clinic Versus Daytime Ambulatory Blood Pressure Difference in Hypertensive Patients: The Impact of Age and Clinic Blood Pressure. *Hypertension*, 69 (2):211-219.

Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL, Investigators SH-. 2014. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*, 370 (15):1393-1401.

Blanc JJ, Almendral J, Brignole M, Fatemi M, Gjesdal K, Gonzalez-Torrecilla E, Kulakowski P, Lip GY, Shah D, Wolpert C, Scientific Initiatives Committee of the European Heart Rhythm A. 2008. Consensus document on antithrombotic therapy in the setting of electrophysiological procedures. *Europace*, 10 (5):513-527.

Bohm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, Ruilope L, Schlaich MP, Schmieder RE, Whitbourn R, Williams B, Zeymer U, Zirlik A, Mancia G, Investigators GSR. 2015. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension*, 65 (4):766-774.

Böhm M, Hamm CW, Kuck KH, Ertl G, Mahfoud F, Schunkert H. 2014. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zu der Symplcity HTN-3-Studie bei Patienten mit resistenter arterieller Hypertonie nach renaler Denervation. *Der Kardiologe*, 8 (3):244-245.

Bunte MC. 2011. Renal sympathetic denervation for refractory hypertension. *Lancet*, 377 (9771):1074; author reply 1074-1075.

Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM, American Heart Association Professional Education C. 2008. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*, 117 (25):e510-526.

Challis BG, Casey RT, Simpson HL, Gurnell M. 2017. Is there an optimal pre-operative management strategy for phaeochromocytoma/paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 86 (2):163-167.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ, Joint National Committee on Prevention DE, Treatment of High Blood Pressure. National Heart L, Blood I, National High Blood Pressure Education Program Coordinating C. 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42 (6):1206-1252.

Cieszynski L, Berendt-Obolonczyk M, Szulc M, Sworczak K. 2016. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion. *Endokrynol Pol*, 67 (4):458-471.

Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JI, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr., Dworkin LD, Investigators C. 2014. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*, 370 (1):13-22.

Dubel GJ, Murphy TP. 2008. The role of percutaneous revascularization for renal artery stenosis. *Vasc Med*, 13 (2):141-156.

Esler MD, Bohm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H, Mahfoud F, Schlaich MP. 2014. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*, 35 (26):1752-1759.

Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. 2016. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 387 (10022):957-967.

Hall JE. 2003. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*, 41 (3 Pt 2):625-633.

Haller C. 2002. Arteriosclerotic renal artery stenosis: conservative versus interventional management. *Heart*, 88 (2):193-197.

Herrmann SM, Saad A, Textor SC. 2015. Management of atherosclerotic renovascular disease after Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). *Nephrol Dial Transplant*, 30 (3):366-375.

Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. 2008. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 358 (15):1547-1559.

Jaen-Aguila F, Vargas-Hitos JA, Mediavilla-Garcia JD. 2015. Implications of Renal Denervation Therapy in Patients with Sleep Apnea. *Int J Hypertens*, 2015:408574.

Jennings CG, Houston JG, Severn A, Bell S, Mackenzie IS, Macdonald TM. 2014. Renal artery stenosis-when to screen, what to stent? *Curr Atheroscler Rep*, 16 (6):416.

Kaplan NM. 2005. Resistant hypertension. *J Hypertens*, 23 (8):1441-1444.

Kintscher U, Böhm M, Goss F, Kolloch R, Kreutz R, Schmieder R, Schunkert H. 2014. Kommentar zur 2013-ESH/ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie. *Der Kardiologe*, 8 (3):223-230.

Konecny T, Kara T, Somers VK. 2014. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*, 63 (2):203-209.

Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Bohm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, Katholi R, Esler MD. 2014. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*, 383 (9917):622-629.

Levin A, Stevens PE. 2014. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*, 85 (1):49-61.

Lila AR, Sarathi V, Jagtap VS, Bandgar T, Menon P, Shah NS. 2011. Cushing's syndrome: Stepwise approach to diagnosis. *Indian J Endocrinol Metab*, 15 Suppl 4:S317-321.

Luscher TF, Mahfoud F. 2014. Renal nerve ablation after SYMPPLICITY HTN-3: confused at the higher level? *Eur Heart J*, 35 (26):1706-1711.

Mancia G, Fagard R. 2013. Guidelines for the management of hypertension and target organ damage: reply. *J Hypertens*, 31 (12):2464-2465.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christianaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyanopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y,

- Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA.** 2013. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 34 (28):2159-2219.
- Manger WM, Gifford RW.** 2002. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 4 (1):62-72.
- Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Frohnhofen H, Galetke W, Maurer JT, Orth M, Penzel T, Randerath W, Rösslein M, Sitter H, Stuck BA.** 2016. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie*, 20 Suppl s2:97-180
- Moneva MH, Gomez-Sanchez CE.** 2002. Pathophysiology of adrenal hypertension. *Semin Nephrol*, 22 (1):44-53.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A, Endocrine S.** 2015. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 100 (8):2807-2831.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA, Investigators A.** 2012. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 367 (23):2204-2213.
- Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA.** 2009. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*, 54 (3):475-481.
- Prochnau D, Lucas N, Kuehnert H, Figulla HR, Surber R.** 2012. Catheter-based renal denervation for drug-resistant hypertension by using a standard electrophysiology catheter. *EuroIntervention*, 7 (9):1077-1080.

Prochnau D, Romeike BF, Bischoff S, Schubert H, Figulla HR, Surber R. 2013. Reduction of neurofilaments following renal denervation with radiofrequency current in a sheep model. *Int J Cardiol*, 168 (4):4450-4452.

Prochnau D, Schweizer C, Hoyme M, Figulla HR, Schulze PC, Surber R. 2016. Resistant hypertension: Comparison of unifocal versus multifocal radiofrequency ablation for renal denervation up to 24months follow-up. *Int J Cardiol*, 223:31-33.

Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. 2006. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens*, 24 (12):2331-2339.

Rifkin DE, Khaki AR, Jenny NS, McClelland RL, Budoff M, Watson K, Ix JH, Allison MA. 2014. Association of renin and aldosterone with ethnicity and blood pressure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Hypertens*, 27 (6):801-810.

Rosa J, Widimsky P, Tousek P, Petrak O, Curila K, Waldauf P, Bednar F, Zelinka T, Holaj R, Strauch B, Somloova Z, Taborsky M, Vaclavik J, Kocianova E, Branny M, Nykl I, Jiravsky O, Widimsky J, Jr. 2015. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. *Hypertension*, 65 (2):407-413.

Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, Goldsmith D, Heine GH, Jager KJ, Kanbay M, Mallamaci F, Ortiz A, Vanholder R, Wiecek A, Zoccali C, London GM, Stengel B, Fouque D, group E-EE-mw, Red de Investigacion Renal n, Cardiovascular, Renal Clinical Trialists n. 2015. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet*, 386 (10003):1588-1598.

Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S, Ceral J, Eckert S, Erglis A, Narkiewicz K, Philipp T, de Leeuw PW. 2010. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*, 56 (15):1254-1258.

Schmieder RE. 2010. End organ damage in hypertension. *Dtsch Arztebl Int*, 107 (49):866-873.

Schwartz JE, Burg MM, Shimbo D, Broderick JE, Stone AA, Ishikawa J, Sloan R, Yurgel T, Grossman S, Pickering TG. 2016. Clinic Blood Pressure Underestimates Ambulatory Blood Pressure in an Untreated Employer-Based US Population: Results From the Masked Hypertension Study. *Circulation*, 134 (23):1794-1807.

Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, Ewen S, Tsioufis K, Tousoulis D, Sharp ASP, Watkinson AF, Schmieder RE, Schmid A, Choi JW, East C, Walton A, Hopper I, Cohen DL, Wilensky R, Lee DP, Ma A, Devireddy CM, Lea JP, Lurz PC, Fengler K, Davies J, Chapman N, Cohen SA, DeBruin V, Fahy M, Jones DE, Rothman M, Bohm M, investigators* SH-OMt. 2017. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*, 390 (10108):2160-2170.

Wang L, Cai A, Zhang J, Zhong Q, Wang R, Chen J, Zhou Y. 2016. Association of obstructive sleep apnea plus hypertension and prevalent cardiovascular diseases: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 95 (39):e4691.

Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. 1992. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol*, 147 (1):1-10.

Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, British Hypertension Society's PSG. 2015. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 386 (10008):2059-2068.

Xanthakis V, Vasan RS. 2013. Aldosterone and the risk of hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 15 (2):102-107.

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. 2002. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 165 (9):1217-1239.

7. Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. Dirk Prochnau, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Waiblingen, den 20.08.2018

Christina Schweizer

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Hypertonie	3
Tabelle 2: Praxis- und praxisunabhängige Blutdruckbereiche	4
Tabelle 3: Eigen- und Familienanamnese	12
Tabelle 4: Patientencharakteristika vor Ablation der Nierenarterien	23
Tabelle 5: Blutdruckverlauf in der 24h-Blutdruckmessung nach RDN	24
Tabelle 6: Blutdruckverlauf in der Praxisblutdruckmessung nach RDN	25
Tabelle 7: Multivariate Prädiktoren für eine systolische Blutdrucksenkung >10 mmHg im Langzeitverlauf	31

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologische Veränderungen der Nierenarterie 3 Monate nach RDN	17
Abbildung 2: Änderung des 24h-Blutdrucks nach RDN	24
Abbildung 3: Änderung des Praxisblutdrucks nach RDN	25
Abbildung 4: Vergleich 24h-Blutdruck und Praxisblutdruck.....	26
Abbildung 5: Effekt der renalen Denervierung auf die Herzfrequenz	27
Abbildung 6: Effekt der renalen Denervierung auf die Kreatinin-Werte.....	28
Abbildung 7: Effekt der renalen Denervierung auf die GFR	29
Abbildung 8: Änderung der Proteinurie nach RDN.....	30

Danksagung

Ich danke allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank geht an Herrn PD Dr. Dirk Prochnau für die Betreuung meiner Arbeit. Er hat mich stets darin bestärkt nicht aufzugeben, mir mit vielen Anregungen und Tipps weitergeholfen und war zu jeder Zeit als Ansprechpartner verfügbar.

Herzlichen Dank an die Medizinische Klinik der Universität Jena, die mir diese wissenschaftliche Arbeit ermöglicht hat.

Ein weiterer Dank geht an meine Studienkolleginnen Carla Schwörer und Lena Großmann für ihr immer offenes Ohr bei Schwierigkeiten und Problemen, ihren Rückhalt und die Hilfsbereitschaft, mit der sie mir zur Seite standen.

Allen nicht namentlich genannten, die mich in meinem beruflichen Werdegang unterstützt und gefördert haben, danke ich außerdem.

Meinen Eltern Gabriele und Hartmut Schweizer danke ich von Herzen für ihren immerwährenden Rückhalt, ihr selbstloses Engagement, ihre Liebe und Fürsorge und die Freiräume, die sie für mich geschaffen haben. In diesem Rahmen danke ich auch meinem Bruder Markus Schweizer für die gegenseitige Unterstützung im Studium, seine Hilfsbereitschaft und seinen fachlichen Rat.

Ich danke meinem Onkel Leopold Kurz, als weiteren Teil der Familie, für einen schon frühen Einblick in den Arztberuf und seine Unterstützung.

Ein besonderer Dank geht an meinen Lebensgefährten Benjamin Legler für seine grenzenlose Loyalität, die Unterstützung meiner Träume und Ziele, sein Durchhaltevermögen und seine Liebe.